



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101300010 B

(45) 授权公告日 2012.06.06

(21) 申请号 200680040798.6

A61P 3/06(2006.01)

(22) 申请日 2006.10.30

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

316758/2005 2005.10.31 JP

JP 2003104887 A, 2003.04.09, 全文.

JP 55022645 A, 1980.02.18, 全文.

WO 2004071403 A2, 2004.08.26, 参见权利要

求 1-20, 说明书第 32 页 2.2 片剂包衣, 第 38 页
5.2 片剂包衣, 第 39 页 6.2 片剂包衣.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008.04.30

US 3784684 B, 1974.01.08, 参见说明书第 5
栏第 1 段.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/JP2006/321632 2006.10.30

JP 58109415 A, 1983.06.29, 全文.

JP 2000191516 A, 2000.07.11, 全文.

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/052592 JA 2007.05.10

审查员 韩征

(73) 专利权人 兴和株式会社

地址 日本国爱知县

专利权人 日产化学工业株式会社

(72) 发明人 小崎雅人 谷泽良夫 川岛弘行

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司
11322

代理人 龙淳

(51) Int. Cl.

A61K 31/47(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61K 9/28(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

A61K 47/20(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 10 页

(54) 发明名称

光稳定性优异的医药制剂

(57) 摘要

本发明涉及含有作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂的匹伐他汀、其盐或其酯的光稳定性优异的医药制剂。一种医药制剂, 含有匹伐他汀类、氧化钛和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂。

1. 一种刻痕片,其特征在于:
含有匹伐他汀、其盐或其酯,氧化钛和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂。
2. 如权利要求 1 所述的刻痕片,其特征在于:
其为含有颗粒的刻痕片,该颗粒含有匹伐他汀、其盐或其酯,氧化钛和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂。
3. 如权利要求 1 所述的刻痕片,其特征在于:
其为含有颗粒的刻痕片,该颗粒具有含有匹伐他汀、其盐或其酯和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的造粒物、和在该造粒物的外层的含有氧化钛的包衣层。
4. 如权利要求 1 所述的刻痕片,其特征在于:
其为含有颗粒的刻痕片,该颗粒具有含有匹伐他汀、其盐或其酯的造粒物、在该造粒物的外层的含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的中间层、和在该中间层的外层的含有氧化钛的包衣层。
5. 如权利要求 1 所述的刻痕片,其特征在于:
其为含有颗粒的刻痕片,该颗粒具有含有匹伐他汀、其盐或其酯和氧化钛的造粒物、和在该造粒物的外层的含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的包衣层。
6. 如权利要求 1 所述的刻痕片,其特征在于:
其为含有颗粒的刻痕片,该颗粒具有含有匹伐他汀、其盐或其酯的造粒物、在该造粒物的外层的含有氧化钛的中间层、和在该中间层的外层的含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的包衣层。
7. 如权利要求 1 ~ 6 中任一项所述的刻痕片,其特征在于:
在刻痕片中含有匹伐他汀、其盐或其酯 0.01 ~ 15 质量%、氧化钛 0.01 ~ 25 质量%、在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂 0.001 ~ 4 质量%。
8. 如权利要求 1 ~ 6 中任一项所述的刻痕片,其特征在于:
匹伐他汀的盐是匹伐他汀钙。
9. 如权利要求 1 ~ 6 中任一项所述的刻痕片,其特征在于:
在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂是食用黄色 5 号。
10. 如权利要求 1 ~ 6 中任一项所述的刻痕片,其特征在于:
其为速溶片。
11. 一种具有刻痕线的薄膜包衣片,其特征在于:
其通过用含有氧化钛的包衣液对权利要求 1 ~ 10 中任一项所述的刻痕片进行薄膜包衣而制备。

光稳定性优异的医药制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及含有作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂的匹伐他汀、其盐或其酯的光稳定性优异的医药制剂。

背景技术

[0002] 匹伐他汀、其盐或其酯（以下，称为匹伐他汀类）显示优异的 HMG-CoA 还原酶抑制活性，已知作为高脂血症治疗剂、高胆固醇血症治疗剂、动脉粥样硬化症治疗剂等有用（参照专利文献 1），为了防止苦味，作为在内包有匹伐他汀的基剂上进行了薄膜包衣的固体制剂而上市。

[0003] 专利文献 1：日本特开平 1-279866 号公报

发明内容

[0004] 但是，最近，根据发明人等的研究，作为新的见解而判明，该匹伐他汀类的光稳定性低，如后所述，因曝光而生成分解物闭环体 1、闭环体 2 和 5- 酮体。因此，在例如刻痕片之类的以将一片分割使用作为前提的制剂中，在分割截面上因曝光而引起匹伐他汀分解，需要对基剂施加某种赋予耐光性的处理。刻痕片使各患者服用量的管理为最佳，并提高处方时的通用性，因此，正谋求将提高所谓顺应性作为目的而进行开发。

[0005] 关于将对光不稳定的药物制成固体制剂，已知有通过使其包在胶囊中和进行包衣而提高光稳定性的方法。作为例子，可以列举以滑石、硫酸钡等遮光剂包覆而赋予耐光性的制剂（日本特开 2002-212104 号公报）；以含有氧化钛的外壳将原料颗粒包衣的含有舍吡啉的制剂（国际公开 97/39752 号小册子）；在经固体分散化的制剂中，以使用含有遮光剂和着色剂的包衣液进行喷雾为特征的含有阿雷地平的组合剂（日本特开 2003-104887 号公报）等。

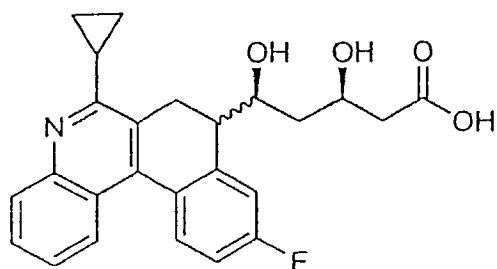
[0006] 另外，还已知不进行包衣，而通过在固体制剂的基剂中含有特定物质而提高光稳定性的方法。作为该例子，可以列举通过配合黄色或红色色素而提高对光不稳定的脂溶性药物的光稳定性的制剂（日本特开 2000-7583 号公报）。另外，可以列举通过添加着色剂而提高对光不稳定的药物的光稳定性的制剂（日本特开 2000-191516 号公报），还报告了通过配合氧化钛能够进一步提高光稳定性。

[0007] 但是，除了对片剂进行薄膜包衣以外，抑制匹伐他汀类发生光分解的方法还是未知的，目前的现状是，适合于刻痕片、颗粒剂、细粒剂的含有匹伐他汀类的医药制剂或该制剂的制造方法是完全未知的。

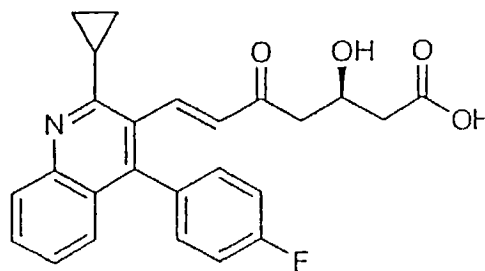
[0008] 因此，本发明的目的在于，提供一种含有匹伐他汀类的光稳定性优异的医药制剂。

[0009] 本发明的发明人等发现，如上所述，匹伐他汀类因曝光而发生化学结构的变化，产生下述结构的分解化合物。

[0010]



[0011] 闭环体 1、2



5-酮体

[0012] 具体判明,因光的照射而生成 (3R,5S)-5-[(8R)-6-环丙基-7,8-二氢-10-氟苯并[k]菲啶-8-基]-3,5-二羟基戊酸(以下称为闭环体1)、(3R,5S)-5-[(8S)-6-环丙基-7,8-二氢-10-氟苯并[k]菲啶-8-基]-3,5-二羟基戊酸(以下称为闭环体2)、和(3R,6E)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)-3-喹啉基]-3-羟基-5-氧代-6-庚烯酸(称为5-酮体)这3种分解物。

[0013] 如果生成上述分解物,则不能将制剂中的匹伐他汀含量保持为一定量,因而担心不能得到充分的治疗效果。

[0014] 因此,本发明的发明人对防止生成上述3种分解物的方法进行了各种研究,发现如果配合作为遮光剂而被广泛使用的氧化钛,则能够防止闭环体的生成,但不能充分防止5-酮体的生成。进一步研究后发现,当配合有在400nm~500nm具有最大吸收波长的着色剂时,能够防止5-酮体的生成。因此发现,以并用氧化钛和在400nm~500nm具有最大吸收波长的着色剂为基础,能够得到防止匹伐他汀类的闭环体和5-酮体这两者生成的医药制剂,从而完成了本发明。

[0015] 即,本发明提供一种医药制剂,其含有匹伐他汀类、氧化钛和在400nm~500nm具有最大吸收波长的着色剂。

[0016] 本发明还提供一种医药制剂,其为含有颗粒的医药制剂,该颗粒含有匹伐他汀类、氧化钛和在400nm~500nm具有最大吸收波长的着色剂。

[0017] 本发明还提供一种医药制剂,其为含有颗粒的医药制剂,该颗粒具有含有匹伐他汀类和在400nm~500nm具有最大吸收波长的着色剂的造粒物、和在该造粒物的外层的含有氧化钛的包衣层。

[0018] 本发明还提供一种医药制剂,其为含有颗粒的医药制剂,该颗粒具有含有匹伐他汀类的造粒物、在该造粒物的外层的含有在400nm~500nm具有最大吸收波长的着色剂的中间层、和在该中间层的外层的含有氧化钛的包衣层。

[0019] 本发明还提供一种医药制剂,其为含有颗粒的医药制剂,该颗粒具有含有匹伐他汀类和氧化钛的造粒物、和在该造粒物的外层的含有在400nm~500nm具有最大吸收波长的着色剂的包衣层。

[0020] 本发明还提供一种医药制剂,其为含有颗粒的医药制剂,该颗粒具有含有匹伐他汀类的造粒物、在该造粒物的外层的含有氧化钛的中间层、和在该中间层的外层的含有在400nm~500nm具有最大吸收波长的着色剂的包衣层。

[0021] 此外,本发明提供一种颗粒的制造方法,其特征在于,制造含有匹伐他汀类、氧化钛和在400nm~500nm具有最大吸收波长的着色剂的造粒物。

[0022] 本发明还提供一种颗粒的制造方法,其特征在于,制造含有匹伐他汀类和在

400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的造粒物,接着用含有氧化钛的包衣液对该造粒物进行包衣。

[0023] 本发明还提供一种颗粒的制造方法,其特征在于,制造含有匹伐他汀类的造粒物,接着用含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的包衣液对该造粒物进行包衣后,再用含有氧化钛的包衣液进行包衣。

[0024] 本发明还提供一种颗粒的制造方法,其特征在于,制造含有匹伐他汀类和氧化钛的造粒物,接着用含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的包衣液对该造粒物进行包衣。

[0025] 本发明还提供一种颗粒的制造方法,其特征在于,制造含有匹伐他汀类的造粒物,接着用含有氧化钛的包衣液对该造粒物进行包衣后,再用含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的包衣液进行包衣。

[0026] 发明的效果

[0027] 根据本发明,在制剂中所含有的匹伐他汀类的光稳定性得到维持。因此,即使是例如在服用前分割的刻痕片,因匹伐他汀类曝光而引起的分解也得到抑制,因而能够进行有效性高的高脂血症治疗和高胆固醇血症治疗。

具体实施方式

[0028] 在本发明中所使用的匹伐他汀类,包含匹伐他汀((3R,5S,6E)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)-3-喹啉基]-3,5-二羟基-6-庚烯酸);美国专利第 5856336 号、日本特开平 1-279866 号公报)、其盐或其酯(也包含内酯环形成体),还包含它们的水合物、和与作为医药品可接受的溶剂的溶剂合物。如前所述,匹伐他汀类是优异的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,已知作为高脂血症和高胆固醇血症等的治疗药有用。

[0029] 作为匹伐他汀的盐,可以列举钠盐、钾盐等碱金属盐;钙盐、镁盐等碱土类金属盐;苯乙胺盐等有机胺盐或铵盐等。另外,作为其酯,可以列举碳原子数 1 ~ 6 的低级烷基酯,例如,可以列举甲酯、乙酯、异丙酯、正丙酯等。其中,作为匹伐他汀类,优选匹伐他汀盐、特别优选钙盐。

[0030] 匹伐他汀类能够由美国专利第 5856336 号、日本特开平 1-279866 号公报中所记载的方法制造。

[0031] 匹伐他汀类在本发明医药制剂中的含量没有特别限定,但相对于制剂总量,优选为 0.01 ~ 15 质量%,更优选为 0.1 ~ 8 质量%,特别优选为 0.5 ~ 4 质量%。

[0032] 在本发明中使用的氧化钛可以是金红石型、锐钛型中的任意一种结晶形。作为市售品,金红石型的可以列举氧化钛 NA-65(TohoTitanium 社),锐钛型的可以列举氧化钛 A-HR(TIOXIDE 社)等。

[0033] 氧化钛在本发明医药制剂中的含量,从防止匹伐他汀类分解的方面出发,相对于制剂总量,优选为 0.01 ~ 25 质量%,更优选为 0.1 ~ 20 质量%,特别优选为 0.5 ~ 15 质量%。

[0034] 本发明中所使用的着色剂,在 400nm ~ 500nm 具有 UV 吸收曲线的最大吸收波长,但特别优选在 450nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂。作为着色剂,例如,可以列举食用黄色 5 号(最大吸收波长 482±2nm)、黄色 4 号(最大吸收波长 428±2nm)等,特别优选

食用黄色 5 号。它们在 UV 吸收曲线中的最大吸收波长能够使用分光光度计 (U-3010 : 日立制作所生产) 等测定。

[0035] 着色剂在本发明医药制剂中的含量, 从防止匹伐他汀类分解的方面出发, 相对于制剂总量, 优选为 0.001 ~ 4 质量%, 更优选为 0.005 ~ 2 质量%, 特别优选为 0.01 ~ 1 质量%。

[0036] 本发明的医药制剂, 如上所述, 只要含有匹伐他汀类、氧化钛和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂即可, 作为其剂型, 只要是口服固体制剂, 则没有特别的限定, 可以列举颗粒剂、细粒剂、片剂、胶囊剂等。另外, 按照通常方法, 也可以进行薄膜包衣而制成薄膜包衣剂。作为片剂, 可以制成速溶片和缓释片中的任意一种, 但优选制成速溶片。

[0037] 例如, 片剂能够通过根据需要加入药学上可接受的载体并压片而制造, 胶囊剂能够通过充填在胶囊中而制造。为了容易分割, 片剂还可以制成具有由至少一条沟形成的分割线、在服用前被分割的刻痕片, 在服用时, 在分割刻痕片的情况下, 分割后的片剂表面即使被曝光, 片剂内部的造粒物也如上所述地被光稳定处理。在本发明中, 特别优选制成刻痕片。

[0038] 这些制剂, 例如在片剂的情况下, 能够由通常方法将匹伐他汀类和氧化钛、或匹伐他汀类和和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂分别混合后的物质、或者造粒物制成片剂, 接着以含有上述着色剂或 / 和氧化钛的包衣液进行包衣而制造。另外, 也可以在含有上述着色剂或 / 和氧化钛的胶囊中充填将匹伐他汀类和氧化钛、或匹伐他汀类和上述着色剂分别混合后的物质、或者造粒物。

[0039] 从维持匹伐他汀类的稳定性的方面出发, 本发明的医药制剂优选在制造颗粒剂后制成胶囊剂、片剂等其它剂型。

[0040] 作为本发明的医药制剂的例子的颗粒, 可以列举 (1) 含有匹伐他汀类、氧化钛和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的造粒物 (颗粒); (2) 具有含有匹伐他汀类和和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的造粒物、和在该造粒物外层的含有氧化钛的包衣层的颗粒; (3) 具有含有匹伐他汀类的造粒物、在该造粒物外层的含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的中间层、和在该中间层的外层的含有氧化钛的包衣层的颗粒; (4) 具有含有匹伐他汀类和氧化钛的造粒物、在该造粒物外层的含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的包衣层的颗粒; (5) 具有含有匹伐他汀类的造粒物、在该造粒物外层的含有氧化钛的中间层、和在该中间层外层的含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的包衣层的颗粒。

[0041] 这些颗粒中, (1) 的颗粒能够通过将匹伐他汀类和氧化钛以及在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂共同造粒而制造。

[0042] 另外, (2) 的颗粒能够通过将匹伐他汀类和和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂共同造粒后, 用含有氧化钛的包衣液在该造粒物上进行包衣而制造。

[0043] 另外, (3) 的颗粒能够通过将匹伐他汀类造粒后, 用含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的包衣液包衣, 再用含有氧化钛的包衣液进行包衣而制造。

[0044] 另外, (4) 的颗粒能够通过将匹伐他汀类和氧化钛共同造粒后, 用含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的包衣液对该造粒物进行包衣而制造。

[0045] 另外, (5) 的颗粒能够通过将匹伐他汀类造粒后, 用含有氧化钛的包衣液包衣, 再

用含有在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂的包衣液进行包衣而制造。

[0046] 在造粒中能够利用公知技术,例如流动层造粒法、转动造粒法、搅拌造粒法、喷雾造粒法等;在包衣中能够利用衣锅包衣法、转动包衣法、流动包衣法等。由于流动层造粒能够以同一装置进行全部的造粒、包衣和干燥,所以特别优选。

[0047] 根据需要,颗粒也可以含有药学上可接受的载体,这样的载体能够和匹伐他汀类、氧化钛和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂中的 1 种或 2 种以上适当混合而加入。

[0048] 上述颗粒本身能够作为颗粒剂而使用,但能够将颗粒和与药学上可接受的载体适当混合,由通常方法制成上述各种剂型。

[0049] 在本发明中,作为能够与匹伐他汀类、氧化钛和在 400nm ~ 500nm 具有最大吸收波长的着色剂中的 1 种或 2 种以上混合的载体、或者能够与颗粒混合的载体,可以列举乳糖、玉米淀粉、改性玉米淀粉、木材纤维素、微晶纤维素、碳酸钙等赋形剂(增量剂);羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇(部分皂化物)等粘合剂;低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、玉米淀粉、部分 α 化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮等崩解剂;硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、滑石粉等润滑剂等,这些能够单独使用或者组合使用。还可以根据需要配合其它成分,例如配合甜味剂、矫味剂、着色剂、香料等。

[0050] 另外,也可以配合例如乳糖、果糖、葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、山梨糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、甘露醇、海藻糖、果糖、环糊精、赤藓醇、还原帕拉金糖、拉克替醇等糖类;甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、低取代度羟丙基纤维素等纤维素衍生物;聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇缩乙醛二乙基氨基乙酸酯、聚乙烯醇(部分皂化物)等聚乙烯衍生物;聚乙二醇、聚丙二醇等烯化氧聚合物;蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸 40 聚羟氧基酯等油脂类等。

[0051] 在本发明的医药制剂中,出于提高匹伐他汀类的经时稳定性的目的,优选配合能够使颗粒的水溶液或分散液的 pH 为 6.8 以上、特别是能够使其为 6.8 ~ 7.8 的碱性物质。作为碱性物质,例如,可以列举偏硅酸铝酸镁、硅酸铝酸镁、铝酸镁、干燥氢氧化铝、合成铝碳酸镁、合成硅酸铝、碳酸镁、沉淀碳酸钙、氧化镁、氢氧化铝和碳酸氢钠这样的制酸剂;L-精氨酸、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钾、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、柠檬酸二钠、琥珀酸钠、氯化铵和苯甲酸钠这样的 pH 调节剂等。其中,特别优选使用偏硅酸铝酸镁、L-精氨酸、磷酸氢二钠。

[0052] 这里所谓的 pH,是本发明制剂的单位给药量的 5w/v% 悬浮液的 pH 值。

[0053] 在本发明中,作为在将造粒物进行包衣时所使用的包衣液、或者对制剂进行薄膜包衣时所使用的包衣液的成分,例如,可以列举生物降解性聚合物、纤维素衍生物、(甲基)丙烯酸类(共)聚合物、烯化氧聚合物、油脂类、聚硅氧烷类、甲壳质、壳聚糖、酪蛋白、黄耆胶、瓜尔胶、结冷胶和阿拉伯胶等。

[0054] 作为生物降解性聚合物,可以列举聚乳酸、聚乙醇酸、聚羟基酪酸、聚 α -氰基丙烯酸酯、聚原酸酯、聚氨基酸、明胶等。

[0055] 作为纤维素衍生物,可以列举甲基纤维素、乙基纤维素、丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧乙基纤维素、羧丙

基纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、二醋酸邻苯二甲酸纤维素、三醋酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸聚氧乙基纤维素、邻苯二甲酸羟乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基纤维素、醋酸纤维素和它们的盐等。

[0056] 作为(甲基)丙烯酸类(共)聚合物,可以列举丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸乙酯基三甲基氯化铵共聚物、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯共聚物、丙烯酸聚合物、丙烯酸甲酯聚合物、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯聚合物等。

[0057] 作为烯化氧聚合物,可以列举聚乙二醇、聚丙二醇等。

[0058] 作为油脂类,可以列举硬化油、甘油一酯、甘油三酯、蜡、高级脂肪酸、蔗糖脂肪酸酯、高级脂肪酸甘油酯等。

[0059] 作为聚硅氧烷类,可以列举二甲基聚硅氧烷、甲基聚硅氧烷、硅油、二甲基聚硅氧烷和二氧化硅的混合物、聚硅氧烷消泡剂、聚硅氧烷树脂乳液等二甲基聚硅氧烷的混合物等。

[0060] 另外,在包衣液中也可以配合混合用缓释性成分。作为混合用缓释性成分,可以列举生物降解性聚合物、淀粉类、葡聚糖类、纤维素衍生物、(甲基)丙烯酸类(共)聚合物、烯化氧聚合物、油脂类、角叉菜胶、甲壳质、壳聚糖、酪蛋白、黄耆胶、瓜尔胶、结冷胶、石蜡、聚硅氧烷类、阿拉伯胶、聚谷氨酸、聚天冬氨酸、聚赖氨酸、聚精氨酸、藻酸、果胶酸、黄原胶等。

[0061] 作为生物降解性聚合物,可以列举聚乳酸、聚乙醇酸、聚羟基酪酸、聚 α -氰基丙烯酸酯、聚原酸酯、聚氨基酸、明胶、胶原蛋白、硫酸软骨素、透明质酸、白蛋白、酪蛋白、球蛋白、谷蛋白等。

[0062] 作为淀粉类,可以列举 α 化淀粉、明胶化淀粉、羧甲基淀粉、羧乙基淀粉、磷酸化淀粉、酸处理淀粉、氧化淀粉、二醛淀粉、低粘度变性淀粉、糊精等。

[0063] 作为葡聚糖类,可以列举葡聚糖、硫酸葡聚糖、羧甲基葡聚糖等。

[0064] 作为纤维素衍生物,可以列举甲基纤维素、乙基纤维素、丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧乙基纤维素、羧丙基纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、二醋酸邻苯二甲酸纤维素、三醋酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸聚氧乙基纤维素、邻苯二甲酸羟乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基纤维素、醋酸纤维素和它们的盐等。

[0065] 作为(甲基)丙烯酸类(共)聚合物,可以列举丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸乙酯基三甲基氯化铵共聚物、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯共聚物、丙烯酸聚合物、丙烯酸甲酯聚合物、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯聚合物等。

[0066] 作为烯化氧聚合物,可以列举聚乙二醇、聚丙二醇等。

[0067] 作为油脂类,可以列举硬化油、硬化蓖麻子油、橄榄油、甘油一酯、甘油三酯、蜡、高级脂肪酸、蔗糖脂肪酸酯、高级脂肪酸甘油酯等。

[0068] 作为聚硅氧烷类,可以列举二甲基聚硅氧烷、甲基聚硅氧烷、硅油、二甲基聚硅氧烷和二氧化硅的混合物、聚硅氧烷消泡剂、聚硅氧烷树脂乳液等二甲基聚硅氧烷的混合物等。

[0069] 本发明的医药制剂的给药量可以根据患者的体重、年龄、性别、疾病种类和症状等适当选择,但作为匹伐他汀类,可以将每日0.1~40mg、优选1~20mg每日1次至分为数次给药。

[0070] 实施例

[0071] 以下,对本发明进行更详细地说明,但本发明不受这些实施例的任何限定。

[0072] 实施例 1

[0073] 混合 200g 匹伐他汀钙、250g 偏硅酸铝酸镁、4778g 乳糖、5000gD-甘露醇、1200g 低取代度羟丙基纤维素、240g 氧化钛(氧化钛 NA-65:Toho Titanium),调制均匀的粉末混合物,通过将预先溶解在 4000mL 精制水中的 200g 羟丙基甲基纤维素 2910、12g 日落黄 FCF(黄色 5 号:三荣源 F. F. I.) 进行喷雾的流动层造粒法制造颗粒。在该颗粒中混合 120g 硬脂酸镁并压片,得到含有匹伐他汀钙的刻痕片(1 片 120mg,直径 7.0mm)。使 480g 羟丙基甲基纤维素 2910、100g 柠檬酸三乙酯溶解在 6000mL 精制水中,再分散 60g 氧化钛、60g 含水二氧化硅,采用通常方法用该溶液在该刻痕片上进行薄膜包衣,得到薄膜包衣片(1 片 127mg、直径 7.1mm)。

[0074] 实施例 2

[0075] 使日落黄 FCF 的配合量为 1.2g、乳糖为 4788.8g,和实施例 1 同样调制。

[0076] 实施例 3

[0077] 使日落黄 FCF 的配合量为 120g、乳糖为 4670g,和实施例 1 同样调制。

[0078] 实施例 4

[0079] 使氧化钛的配合量为 60g、乳糖为 4958g,和实施例 1 同样调制。

[0080] 实施例 5

[0081] 使氧化钛的配合量为 120g、乳糖为 4898g,和实施例 1 同样调制。

[0082] 实施例 6

[0083] 使氧化钛的配合量为 600g、乳糖为 4418g,和实施例 1 同样调制。

[0084] 实施例 7

[0085] 使氧化钛的配合量为 1200g、乳糖为 3818g,和实施例 1 同样调制。

[0086] 实施例 8

[0087] 使氧化钛为锐钛型(氧化钛 A-HR:TIOXIDE)来使用,和实施例 1 同样调制。

[0088] 实施例 9

[0089] 混合 200g 匹伐他汀钙、250g 偏硅酸铝酸镁、4778g 乳糖、5000gD-甘露醇、1200g 低取代度羟丙基纤维素,调制均匀的粉末混合物,通过将预先溶解在 2000mL 精制水中的 100g 羟丙基甲基纤维素 2910、12g 日落黄 FCF 进行喷雾的流动层造粒法制成颗粒。通过流动层造粒机,将预先在 2000mL 精制水中溶解了 100g 羟丙基甲基纤维素 2910 后、分散了 240g 氧化钛的液体在该颗粒上进行喷雾,得到压片颗粒。在该压片颗粒中混合 120g 硬脂酸镁并压片,得到含有匹伐他汀钙的刻痕片(1 片 120mg,直径 7.0mm)。使 480g 羟丙基甲基纤维素 2910、100g 柠檬酸三乙酯溶解在 6000mL 精制水中,再分散 60g 氧化钛、60g 含水二氧化硅,采用通常方法用该溶液在该刻痕片上进行薄膜包衣,得到薄膜包衣片(1 片 127mg,直径 7.1mm)。

[0090] 比较例 1

[0091] 使用市售的含有匹伐他汀类的制剂(LIVALO 片 2mg(Lot:DC5A,制造销售商:兴和株式会社))。

[0092] 比较例 2

[0093] 不配合日落黄 FCF,和实施例 1 同样调制。

[0094] 比较例 3

[0095] 将日落黄 FCF 变更为藻红（最大吸收波长： $526 \pm 2\text{nm}$ ，红色 3 号，癸巳化成），和实施例 1 同样调制。

[0096] 比较例 4

[0097] 不配合氧化钛，和实施例 1 同样调制。

[0098] 试验例

[0099] 将在实施例 1 ~ 9 和比较例 1 ~ 4 中得到的刻痕片沿着中心线分割为一半后，立即测定用白色荧光灯对各片剂表面照射 10 万 $1\text{x} \cdot \text{h}$ 和 20 万 $1\text{x} \cdot \text{h}$ 时的闭环体 1、闭环体 2 和 5-酮体的含量（质量%）。分解物的含量通过 HPLC 法测定（LC2010C：岛津制作所生产）。其结果表示在表 1 中。

[0100]

单位 (%)

[表 1]

			实施例									比较例				
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	
闭环体 1	最初		n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	10 万 lx·h		0.06	0.07	0.05	0.11	0.09	0.04	0.02	0.06	0.07	0.08	0.07	0.08	0.11	0.14
	20 万 lx·h		0.10	0.10	0.06	0.13	0.13	0.05	0.03	0.07	0.08	0.08	0.07	0.14	0.16	0.17
闭环体 2	最初		n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	10 万 lx·h		0.06	0.07	0.05	0.10	0.09	0.04	0.02	0.06	0.07	0.07	0.06	0.10	0.11	0.13
	20 万 lx·h		0.09	0.10	0.05	0.13	0.13	0.05	0.03	0.07	0.08	0.08	0.07	0.14	0.16	0.17
5-酮体	最初		0.04	0.04	0.04	0.03	0.03	0.05	0.05	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
	10 万 lx·h		0.09	0.10	0.06	0.06	0.06	0.10	0.12	0.06	0.06	0.07	0.06	0.15	0.20	0.05
	20 万 lx·h		0.10	0.12	0.07	0.07	0.07	0.12	0.14	0.07	0.09	0.11	0.18	0.24	0.05	0.05

[0101] 将在照射 20 万 lx·h 白色荧光灯时分解物被检出 0.15% 以上的情况作为对光不稳定。

[0102] 现有制剂 (比较例 1)、未配合日落黄 FCF 的制剂 (比较例 2)、改变日落黄 FCF 而配合藻红 (红色 3 号: 癸己化成) 的制剂 (比较例 3)、未配合氧化钛的制剂 (比较例 4), 在照射 20 万 lx·h 后的制剂中的闭环体 1、闭环体 2 和 5-酮体的含量, 任意 1 个以上都大于 0.15%。即, 只配合氧化钛 (比较例 2) 能够防止闭环体的生成, 但不能防止 5-酮体的生成。而只配合黄色 5 号 (比较例 4) 能够防止 5-酮体的生成, 但不能防止闭环体的生成。另外, 并用氧化钛和红色 3 号 (比较例 3) 不能防止 5-酮体的生成。

[0103] 另一方面,实施例 1 ~ 8 的制剂,在照射 20 万 $1x \cdot h$ 后的制剂中的闭环体 1、闭环体 2 和 5-酮体的含量都在 0.15% 以下,对光稳定性优异。其中,实施例 9 是显示出最优异的光稳定性的制剂。

[0104] 制造例 1

[0105] 混合 200g 匹伐他汀钙、250g 偏硅酸铝酸镁、4778g 乳糖、5000gD-甘露醇、1200g 低取代度羟丙基纤维素,调制均匀的粉末混合物后,以流动层造粒法制成颗粒。预先在 2000mL 精制水中溶解了 100g 羟丙基甲基纤维素 2910 后,分散 12g 日落黄 FCF(黄色 5 号:三荣源 F. F. I.),将该液体通过流动层造粒机在颗粒上进行喷雾,得到包衣颗粒。再通过流动层造粒机将预先溶解在 2000mL 精制水中的 100g 羟丙基甲基纤维素 2910、240g 氧化钛(氧化钛 NA-65:Toho Titanium)进行喷雾,得到压片颗粒。在该颗粒中混合 120g 硬脂酸镁并压片,得到含有匹伐他汀钙的片剂(1 片 120mg,直径 7.0mm)。使 480g 羟丙基甲基纤维素 2910、100g 柠檬酸三乙酯溶解在 6000mL 精制水中,再分散 60g 氧化钛、60g 含水二氧化硅,采用通常方法用该溶液在该片剂上进行薄膜包衣,得到薄膜包衣片(1 片 127mg,直径 7.1mm)。

[0106] 制造例 2

[0107] 混合 200g 匹伐他汀钙、250g 偏硅酸铝酸镁、4778g 乳糖、5000gD-甘露醇、1200g 低取代度羟丙基纤维素、240g 氧化钛(氧化钛 NA-65:Toho Titanium),在调制均匀的粉末混合物后,以流动层造粒法制成颗粒。在该颗粒上,通过将预先溶解在 2000mL 精制水中的 200g 羟丙基甲基纤维素 2910、12g 日落黄 FCF(黄色 5 号:三荣源 F. F. I.)进行喷雾的流动层造粒法得到压片颗粒。在该颗粒中混合 120g 硬脂酸镁并压片,得到含有匹伐他汀钙的片剂(1 片 120mg,直径 7.0mm)。使 480g 羟丙基甲基纤维素 2910、100g 柠檬酸三乙酯溶解在 6000mL 精制水中,再分散 60g 氧化钛、60g 含水二氧化硅,采用通常方法用该溶液在该片剂上进行薄膜包衣,得到薄膜包衣片(1 片 127mg,直径 7.1mm)。

[0108] 制造例 3

[0109] 混合 200g 匹伐他汀钙、250g 偏硅酸铝酸镁、4778g 乳糖、5000gD-甘露醇、1200g 低取代度羟丙基纤维素,调制均匀的粉末混合物后,以流动层造粒法制成颗粒。预先在 2000mL 精制水中溶解了 100g 羟丙基甲基纤维素 2910 后,分散 240g 氧化钛(氧化钛 NA-65:Toho Titanium),将液体通过流动层造粒机在该颗粒上进行喷雾,得到包衣颗粒。再通过流动层造粒机将预先溶解在 2000mL 精制水中的 100g 羟丙基甲基纤维素 2910、12g 日落黄 FCF(黄色 5 号:三荣源 F. F. I.)进行喷雾,得到压片颗粒。在该颗粒中混合 120g 硬脂酸镁并压片,得到含有匹伐他汀钙的片剂(1 片 120mg,直径 7.0mm)。使 480g 羟丙基甲基纤维素 2910、100g 柠檬酸三乙酯溶解在 6000mL 精制水中,再分散 60g 氧化钛、60g 含水二氧化硅,采用通常方法用该溶液在该片剂上进行薄膜包衣,得到薄膜包衣片(1 片 127mg,直径 7.1mm)。