

(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2004-339072

(P2004-339072A)

(43) 公開日 平成16年12月2日(2004.12.2)

(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 9/16	A 6 1 K 9/16	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 8 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号	特願2003-134212 (P2003-134212)	(71) 出願人 591040753
(22) 出願日	平成15年5月13日 (2003.5.13)	東和薬品株式会社
		大阪府門真市新橋町2番11号
		(74) 代理人 100060368
		弁理士 赤岡 迪夫
		(74) 代理人 100124648
		弁理士 赤岡 和夫
		(72) 発明者 奥田 豊
		大阪府門真市一番町26-7 東和薬品株
		式会社中央研究所内
		(72) 発明者 正置 彰子
		大阪府門真市一番町26-7 東和薬品株
		式会社中央研究所内
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 優れた安定性を有するプラバスタチンナトリウム固形製剤

(57) 【要約】

【課題】経口投与用の顆粒および錠剤に製剤化した後のプラバスタチンナトリウムの貯蔵安定性を高める。

【解決手段】プラバスタチンナトリウムと賦形剤との混合物をエチルセルロースまたは胃溶性コーティング剤で造粒してなるプラバスタチン顆粒。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プラバスタチンナトリウムと賦形剤との混合物をエチルセルロースまたは胃溶性コーティング剤で造粒してなるプラバスタチン顆粒。

【請求項 2】

胃溶性コーティング剤がアミノアルキルメタクリレートコポリマーまたはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる請求項 1 のプラバスタチン顆粒。

【請求項 3】

プラバスタチンナトリウムに対するエチルセルロースまたは胃溶性コーティング剤の重量比が 1 : 1 ないし 6 : 1 である請求項 1 のプラバスタチン顆粒。

10

【請求項 4】

賦形剤が糖または糖アルコールである請求項 1 のプラバスタチン顆粒。

【請求項 5】

プラバスタチンナトリウムと賦形剤との混合物がさらに顔料および／または滑沢剤を含んでいる請求項 1 のプラバスタチン顆粒。

【請求項 6】

顆粒全重量中に占めるエチルセルロースまたは胃溶性コーティング剤の割合が 10 ～ 50 % である請求項 5 のプラバスタチン顆粒。

【請求項 7】

プラバスタチンナトリウムと賦形剤との混合物をエチルセルロースまたは胃溶性コーティング剤で造粒することを含むプラバスタチンナトリウム固形製剤の安定化方法。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

本発明は、優れた安定性を有するプラバスタチンナトリウム固形製剤、詳しくは優れた安定性を有するプラバスタチン顆粒およびそれからつくられた錠剤に関する。

【0002】

【背景技術】

プラバスタチンナトリウムは低 pH 領域ではラクトン体に変化し、その薬理効果を失うことが知られている。そのためプラバスタチンナトリウムを含有する製剤では貯蔵中プラバスタチンナトリウムを安定に保つ工夫が必要である。

30

【0003】

特開平 2-6406 号では、プラバスタチン製剤に、製剤を水分散液とした場合 pH 9 以上とする塩基性化剤、典型的には酸化マグネシウムを配合することを開示している。

【0004】

プラバスタチンは経口投与した場合、胃酸による異性化によりその代謝物である 3- α -ヒドロキシ-イソプラバスタチンに異性化することも知られている。これを防ぐため、プラバスタチンナトリウムを含む錠剤に水溶性高分子で下掛けし、その上に腸溶性コーティングを施すことが特開昭 59-193831 号、特開昭 59-193832 号、特開 2000-159692 号に記載されている。しかしながらこの技術は固形製剤中のプラバスタチンナトリウムを貯蔵中安定化する技術ではない。

40

【0005】

本発明は、製剤の水性分散液の pH を 9 以上とする塩基性化剤を使用せず、水に不溶であるが胃液で崩壊または溶解するフィルム形成性ポリマーを結合剤として使用した優れた安定性を有するプラバスタチン顆粒およびそれからつくられた錠剤を提供する。

【0006】

【本発明の開示】

本発明者らは、意外にもプラバスタチンナトリウムと賦形剤を造粒して顆粒とするに当り、結合剤としてエチルセルロースまたは胃溶性コーティング剤を使用することによりプラバスタチンナトリウムが長期間安定に保たれることを見出した。

50

【0007】

本発明はこの知見を基にし、そしてプラバスタチンナトリウムと賦形剤との混合物をエチルセルロースまたは胃溶性コーティング剤で造粒してなるプラバスタチン顆粒を提供する。

【0008】

胃溶性コーティング剤は、腸溶性コーティング剤とは対照的にカルボキシル基のような酸基を持たないため、顆粒は胃溶性コーティング剤を用いる造粒することが可能である。腸溶性コーティング剤の場合はプラバスタチンナトリウムとの接触を避けるため、顆粒を錠剤に打錠した後水溶性ポリマーで下掛けした後コーティングすることを要する。

【0009】

また錠剤は、上で得たプラバスタチン顆粒を使って圧縮成形し、その上にコーティングする必要はない。

【0010】

【好ましい実施態様】

プラバスタチンナトリウムは錠剤や顆粒に用いられる通常の賦形剤と混合される。その例は、デンプン、マンニトール、結晶セルロース、乳糖などである。また賦形剤と薬物（プラバスタチンナトリウム）の混合比は造粒が可能であり、かつ所定の薬物含量が達成可能である限り任意である。

【0011】

プラバスタチンナトリウムは、この混合物をエチルセルロースまたは水に不溶であるが胃液に可溶なフィルム形成性ポリマーで造粒もしくは被覆することによって調製される。使用されるポリマーは製剤分野で錠剤や顆粒を胃溶性とするために使用されるポリマーである。多数のそのようなポリマーが知られているが、環境および人体に対して無害なエタノールまたは含水エタノールに溶解するポリマーが好ましい。具体例としては、エチルセルロース、またはアミノアルキルメタクリレートコポリマー（商品名オイドラギットEおよびRS）、およびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートがある。

【0012】

薬物と賦形剤の混合物は上記ポリマーの溶液を用いて造粒される。造粒方法は任意であるが、流動層造粒法が好ましい。この場合賦形剤と混合した薬物を粉末状で流動させ、それへ前記ポリマーの溶液を噴霧してコーティングし、乾燥して顆粒を調製する。薬物に対するフィルム形成性ポリマーの比は、重量で1：1ないし6：1の範囲内が適当である。フィルム形成性ポリマーの重量比をあまり大きくすると薬物のバイオアベイラビリティが低下するので好ましくない。

【0013】

顆粒には賦形剤と薬物のほかに、酸化チタンのような顔料や、タルクやステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤を含ませることができる。この場合顆粒全重量のポリマーの割合は10ないし50%であることが望ましい。

【0014】

プラバスタチンナトリウムの錠剤は、上で述べた顆粒と、薬物を含有しない顆粒を適当な割合で混合し、打錠することによって製造される。

【0015】

薬物を含有しない顆粒は、糖または糖アルコールを水に不溶であるが親水性の造粒成分を用いて造粒することにより調製される。そのような造粒成分の例はデンプン、クロスボビドン、微粒子無水ケイ酸またはヒドロキシプロピルスターチなどである。

【0016】

薬物不含顆粒の造粒も流動層造粒法を使用して行うことができる。この場合は、流動状態にある糖または糖アルコール粒子へ水に懸濁したデンプン等の造粒成分を噴霧してコーティングし、乾燥する。

【0017】

調製した2種類の顆粒は適当な比率で混合され、錠剤に打錠される。薬物含有顆粒と薬物

10

20

30

40

50

不含顆粒の混合比は、重量で1：1ないし1：5の範囲内であることが適当である。この混合比は錠剤の崩壊速度と錠剤硬度に関係し、両者の間の最適なバランスを確立するように選択される。

【0018】

2種類の顆粒の混合物の打錠による圧縮成形に際し、混合物へステアリン酸マグネシウムや軽質無水ケイ酸のような滑沢剤が添加される。また必要に応じ、アスパルテームのような甘味剤およびメントールのような矯味剤を添加しても良い。

【0019】

【実施例】

限定を意図しない以下の実施例によって本発明を具体的に説明する。

10

【0020】

薬物不含顆粒の製造例1

D-マンニトール500gを流動層造粒装置（ワースターMP-01）に投入し、トウモロコシデンプン350gを水1250mLに分散した液を噴霧コーティングし、乾燥し、薬物不含顆粒を調製した。

【0021】

薬物不含顆粒の製造例2

D-マンニトール489gをMP-01に投入し、クロスポビドン21gを水520mLに分散した液を噴霧コーティングし、乾燥し、薬物不含顆粒を得た。

【0022】

20

実施例1

プラバスタチンナトリウム27.5gとD-マンニトール310gを流動層造粒装置（ワースターMP-01）に投入し、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（オイドラギットE）50gを70%エタノール1300mLに溶かした溶液に酸化チタン12.5gを分散した液を噴霧コーティングし、乾燥して顆粒を調製した。

【0023】

実施例2

実施例1の顆粒80gと、製造例1の顆粒170gと、軽質無水ケイ酸1gと、アスパルテーム2.5gを混合し、さらにステアリン酸マグネシウム2.5gを加えて混合し、ロータリー式打錠機を用いて打錠圧9kNにて打錠し、直径9.0mm、重量256mgの錠剤を得た。

30

【0024】

実施例3

実施例1の顆粒80gと、製造例2の顆粒170gと、アスパルテーム3.5gを混合し、さらにステアリン酸マグネシウム2.5gを加えて混合し、ロータリー式打錠機を用いて打錠圧5kNにて打錠し、直径9.0mm、重量256mgの錠剤を得た。

【0025】

実施例4

プラバスタチンナトリウム26.0gとD-マンニトール266.5gをMP-01に投入し、オイドラギットE80gを70%エタノール1600mLに溶解した溶液に酸化チタン12.5gおよびタルク15gを分散した液を噴霧コーティングし、乾燥して顆粒を調製した。

40

【0026】

実施例5

実施例4の顆粒80g、製造例1の顆粒170g、軽質無水ケイ酸0.5gおよびアスパルテーム7.0gを混合し、さらにステアリン酸マグネシウム2.5gを加えて混合し、ロータリー式打錠機を用いて打錠圧10kNにて打錠し、直径9.0mm、重量260mgの錠剤を製造した。

【0027】

実施例6

50

プラバスタチンナトリウム 26 g と D-マンニトール 226.5 g を MP-01 に投入し、オイドラギット E 120 g を 70% エタノール 1600 mL に溶解した溶液に酸化チタン 12.5 g およびタルク 15 g を分散した液を噴霧コーティングし、乾燥して顆粒を得た。

【0028】

実施例 7

実施例 6 の顆粒 80 g、製造例 1 の顆粒 170 g、軽質無水ケイ酸 0.5 g およびアスパルテム 7.0 g を混合し、さらにステアリン酸マグネシウム 2.5 g を加えて混合し、ロータリー式打錠機を用いて打錠圧 10 kN にて打錠し、直径 9.0 mm、重量 260 mg の錠剤を製造した。

10

【0029】

実施例 8

プラバスタチンナトリウム 102 g と D-マンニトール 423 g を MP-01 に投入し、オイドラギット E 300 g を 90% エタノール 4000 mL に溶解した溶液に酸化チタン 45 g およびタルク 100 g を分散した液を噴霧コーティングし、乾燥して顆粒を調製した。

【0030】

実施例 9

実施例 8 の顆粒 97 g、製造例 1 の顆粒 153 g、軽質無水ケイ酸 0.5 g およびアスパルテム 7.0 g を混合し、さらにステアリン酸マグネシウム 2.5 g を加えて混合し、ロータリー式打錠機を用いて打錠圧 9 kN にて打錠し、直径 9.0 mm、重量 260 mg の錠剤を製造した。

20

【0031】

実施例 10

実施例 8 の顆粒 48.5 g、製造例 1 の顆粒 153 g、軽質無水ケイ酸 0.5 g およびアスパルテム 6.0 g を混合し、さらにステアリン酸マグネシウム 2.0 g を加えて混合し、ロータリー式打錠機を用いて打錠圧 8 kN にて打錠し、直径 8.0 mm、重量 210 mg の錠剤を得た。

【0032】

実施例 11

プラバスタチンナトリウム 102 g と D-マンニトール 403 g を MP-01 に投入し、オイドラギット RS 50 g を 90% エタノール 1000 mL に溶解した溶液にステアリン酸マグネシウム 20 g を分散した液を噴霧コーティングした。次にオイドラギット E 250 g を 90% エタノール 3500 mL に溶解した溶液に酸化チタン 45 g およびタルク 100 g を分散した液をさらに噴霧コーティングし、乾燥して顆粒を得た。

30

【0033】

実施例 12

実施例 11 の顆粒 97 g、製造例 1 の顆粒 153 g、軽質無水ケイ酸 0.5 g、アスパルテム 6.0 g および 1-メントール 1 g を混合し、ステアリン酸マグネシウム 2.5 g を混合し、ロータリー式打錠機を用いて打錠圧 9 kN にて打錠し、直径 9.0 mm、重量 260 mg の錠剤を得た。

40

【0034】

実施例 13

実施例 11 の顆粒 48.5 g、製造例 1 の顆粒 153 g、軽質無水ケイ酸 0.5 g、アスパルテム 6.0 g を混合し、ステアリン酸マグネシウム 2.0 g を加えてロータリー式打錠機を用いて打錠圧 10 kN にて打錠し、直径 8.0 mm、重量 210 mg の錠剤を得た。

【0035】

実施例 14

プラバスタチンナトリウム 102 g と D-マンニトール 523 g を MP-01 に投入し、

50

エチルセルロース 200 g を 90 % エタノール 3250 mL に溶解した溶液に酸化チタン 45 g およびタルク 100 g を分散し、この液を噴霧コーティングし、乾燥して顆粒を得た。

【0036】

実施例 15

プラバスタチンナトリウム 102 g および D-マンニトール 423 g を MP-01 に投入し、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート 300 g を 90 % エタノール 4000 mL に溶解した溶液に酸化チタン 45 g とタルク 100 g を分散した液を噴霧コーティングし、乾燥して顆粒を得た。

【0037】

比較例

プラバスタチンナトリウム 55 g およびトレハロース 645 g を MP-01 に投入し、軽質無水ケイ酸 100 g を水 1000 mL に分散して噴霧コーティングし、乾燥して顆粒 (a) を得た。

【0038】

一方トレハロース 500 g を MP-01 に投入し、トウモロコシデンプン 100 g を水 1250 mL に分散して噴霧コーティングし、乾燥して顆粒 (b) を得た。

【0039】

顆粒 (a) 400 g、顆粒 (b) 600 g、トウモロコシデンプン 25 g およびアスパルテム 2.5 g を混合し、ステアリン酸マグネシウム 12.5 g を加え、ロータリー式打錠機を用いて打錠圧 8 kN にて打錠し、直径 9.0 mm、重量 253 mg の錠剤を製造した。

【0040】

【安定性試験】

実施例および比較例の顆粒または錠剤を密閉したガラスびんに収容し、60℃にて保存し、1週間後および2週間後のプラバスタチンナトリウムの残存率および類縁物質全体の含有率を液体クロマトグラフ法により測定した。

【0041】

【定量法】

プラバスタチンナトリウム 50 mg 相当量を取り、メタノール：水混液 (3 : 1) 100 mL を加えて溶かし、その後不溶物除去のためろ過した。得られたろ液を希釈して試料溶液とした。これを液体クロマトグラフ法により含量を測定した。

【0042】

【類縁物質測定法】

プラバスタチンナトリウム 50 mg 相当量を取り、メタノール：水混液 (3 : 1) 100 mL を加えて溶かし、その後不溶物除去のためろ過した。この得られたろ液を試料溶液とした。別にこの試料溶液の 1 % 濃度溶液を調製し、標準溶液とした。これを液体クロマトグラフ法により標準溶液のプラバスタチンナトリウムのピーク面積を求め、それをもとに試料溶液のプラバスタチンナトリウム以外の類縁物質の量を計算した。

【0043】

【表 1】

10

20

30

40

表 1

	残存率(%)			類縁物質合計(%)		
	Initial	1 週間	2 週間	Initial	1 週間	2 週間
実施例 1	100.0	107.3	110.8	0.13	0.52	0.57
実施例 2	100.0	98.5	98.0	0.13	1.38	2.15
実施例 3	100.0	97.1	99.6	0.13	1.06	1.53
実施例 4	100.0	93.9	97.3	0.15	0.50	0.51
実施例 5	100.0	99.1	100.4	0.16	1.32	2.08
実施例 6	100.0	95.5	100.9	0.15	0.52	0.55
実施例 7	100.0	100.5	102.4	0.17	1.03	1.31
実施例 8	100.0	103.5	99.8	0.14	0.30	0.35
実施例 9	100.0	100.6	100.1	0.14	0.44	0.64
実施例 10	100.0	101.8	103.5	0.14	0.52	0.85
実施例 11	100.0	92.2	94.3	0.13	0.19	0.39
実施例 12	100.0	96.9	98.0	0.13	0.27	0.65
実施例 13	100.0	96.5	96.9	0.13	0.33	0.92
実施例 14	100.0	92.7	93.2	0.13	1.25	1.52
実施例 15	100.0	99.7	98.5	0.15	1.21	1.77
比較例	100.0	-	57.1	0.38	-	35.73

10

20

【0044】

表 1 の結果は、本発明に従った実施例の顆粒および錠剤は、コーティングを施していない顆粒から製造した比較例の錠剤に比較して、プラバスタチンナトリウムの貯蔵安定性が著しく高くなっていることを示している。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	

(72)発明者 間宮 美知雄
大阪府門真市一番町 2 6 - 7 東和薬品株式会社中央研究所内
F ターム(参考) 4C076 AA31 AA32 AA44 BB01 CC29 DD29 DD38 DD41 DD67 EE07
EE12 EE32 EE41 FF04 FF05 FF06 FF09 FF24 FF27 FF52
FF63 FF68 GG09 GG14
4C206 AA01 AA02 DB02 DB56 KA04 MA03 MA55 MA61 MA72 NA09
NA10 NA11 NA13 ZC33