

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-508802

(P2014-508802A)

(43) 公表日 平成26年4月10日 (2014. 4. 10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/505 (2006. 01)	A 6 1 K 31/505	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/12 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 2 0 6
A 6 1 P 3/10 (2006. 01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/06 (2006. 01)	A 6 1 P 3/10	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-501011 (P2014-501011)
(86) (22) 出願日 平成24年3月23日 (2012. 3. 23)
(85) 翻訳文提出日 平成25年10月9日 (2013. 10. 9)
(86) 国際出願番号 PCT/KR2012/002134
(87) 国際公開番号 W02012/128587
(87) 国際公開日 平成24年9月27日 (2012. 9. 27)
(31) 優先権主張番号 10-2011-0025940
(32) 優先日 平成23年3月23日 (2011. 3. 23)
(33) 優先権主張国 韓国 (KR)
(31) 優先権主張番号 10-2011-0041168
(32) 優先日 平成23年4月29日 (2011. 4. 29)
(33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(71) 出願人 599139534
ハンミ ファーム. シーオー., エル
ディーディー.
大韓民国、445-910 ギョンギッ
ド、ファソンシ、パルタンミョン
、ハゾーリ、ナンバー893-5
#893-5, Hajeori, Pal
tan-myeon, Hwaseong-
si, Gyeonggi-do 445-
910, Korea
(74) 代理人 100121728
弁理士 井関 勝守
(74) 代理人 100129997
弁理士 田中 米藏

最終頁に続く

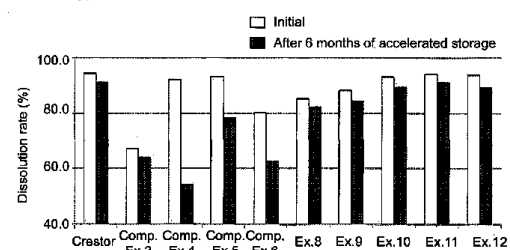
(54) 【発明の名称】 オメガ3脂肪酸エステル及びHMG-COA還元酵素阻害剤を含む経口複合組成物

(57) 【要約】

本発明は、オメガ3脂肪酸エステル及びHMG-COA還元酵素阻害剤を含む経口複合組成物に関するものである。前記経口複合組成物は、血清LDL及びTGレベルを減少させるとともに、血清HDLレベルを高めることができる。さらに、6か月間の加速貯蔵の後でも遅延放出挙動を示さなく、その良好な薬物溶出速度及び貯蔵安定性によって脂質異常症の治療に用いることができる。

【選択図】 図4

FIG. 4



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

経口複合組成物であって、

(a) オメガ 3 脂肪酸エステルを含有するソフトカプセルコアと、

(b) 前記ソフトカプセルコアを包み、疎水性コーティング材料を含有する第 1 コーティング層と、

(c) 前記第 1 コーティング層上に被覆され、

(i) ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩、

(i i) ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールーポリエチレングリコールグラフト共重合体又はそれらの混合物を含有する第 2 コーティング層と、を含む経口複合組成物。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の経口複合組成物において、

前記オメガ 3 脂肪酸エステルは、エイコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸のエチルエステルを 80 重量%以上の量で含む、経口複合組成物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の経口複合組成物において、

前記オメガ 3 脂肪酸エステルは、100mg～2000mgの範囲にある量で存在している、経口複合組成物。

【請求項 4】

20

請求項 1 に記載の経口複合組成物において、

前記疎水性コーティング材料は、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、エチルセルロース、(メタ)アクリル酸共重合体及びそれらの混合物からなる群より選ばれる、経口複合組成物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の経口複合組成物において、

前記疎水性コーティング材料は、前記第 1 コーティング層の総量に対して、15重量%～75重量%の範囲にある量で存在している、経口複合組成物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の経口複合組成物において、

前記ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は、1mg～50mgの範囲にある量で存在している、経口複合組成物。

30

【請求項 7】

請求項 1 に記載の経口複合組成物において、

前記ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールーポリエチレングリコールグラフト共重合体又はそれらの混合物は、前記第 2 コーティング層の総量に対して、25重量%～85重量%の範囲にある量で存在している、経口複合組成物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の経口複合組成物において、

前記経口複合組成物は、前記ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩を 0.05M クエン酸塩緩衝剤において 10 分以内に 80%以上放出する放出速度を示している、経口複合組成物。

40

【請求項 9】

請求項 1 に記載の経口複合組成物を製造する方法であって、

(1) オメガ 3 脂肪酸エステルを含有するソフトカプセルコアを製造するステップと、

(2) 前記ソフトカプセルコアを包み、疎水性コーティング材料を含有する第 1 コーティング層を形成するステップと、

(3) 前記第 1 コーティング層上に、

(i) ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩、

(i i) ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールーポリエチレングリコールグ

50

ラフト共重合体、又はそれらの混合物を含有する第2コーティング層を形成するステップと、を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オメガ3脂肪酸エステル及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を含む経口複合組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

マリンオイルは、通常、魚油とも呼ばれ、脂質代謝を調節するオメガ3脂肪酸、すなわち、エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）の主要な供給源である。オメガ3脂肪酸は、有害な副作用を有しておらず、血清トリグリセリド（TG）、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、並びに血液凝固因子VIIーリン脂質複合体の活性を減少させるとともに、血清高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールを増加させることができる。

【0003】

現在利用できるオメガ3脂肪酸医薬品は、DHA及びEPA含有の魚油由来のオメガ3脂肪酸エチルエステル（以下、「オメガ3脂肪酸エステル」と称する）、オメガ3脂肪酸のエチルーエステル化された濃縮物、すなわちポリ不飽和脂肪酸であり、登録商標OMACORで販売されている。このようなオメガ3脂肪酸エステルは、米国特許第5,502,077号、第5,656,667号、及び第5,698,594号に開示のように、一般的にゼラチンカプセルのようなカプセルの形に製剤化される。

【0004】

天然発酵産物、メバスタチン及びロバスタチン（MEVACOR（登録商標）、米国特許第4,231,938号を参照）を除いて、シンバスタチン（ZOCOR（登録商標）、米国特許第4,444,784号を参照）、プラバスタチンナトリウム塩（PRAVACHOL（登録商標）、米国特許第4,346,227号を参照）、フルバスタチンナトリウム塩（LESCOL（登録商標）、米国特許第5,354,772号を参照）、アトルバスタチンカルシウム塩（LIPITOR（登録商標）、米国特許第5,273,995号を参照）、セリバスタチンナトリウム塩（リバスタチンとも呼ばれ、米国特許第5,177,080号を参照）、ロスバスタチンカルシウム塩（CRESTOR（登録商標）、韓国特許第105431号を参照）、及びピタバスタチンカルシウム塩（LIVARO（登録商標）、韓国特許第101149号を参照）を含む様々な種類の合成及び半合成されたHMG-CoA還元酵素阻害剤が存在している。このようなHMG-CoA還元酵素阻害剤は、3-ヒドロキシラクトン又は対応する開環ジヒドロキシ酸を含有し、「スタチン」と呼ばれることが多い。スタチンは、典型的に、コレステロールレベルを正常範囲に維持する治療に用いられている。スタチンは、コレステロール合成を調節するHMG-CoA還元酵素を阻害することによってコレステロールの生成を減速させることができるか、又は、肝臓におけるLDL受容体を増加させることによって血清低比重リポ蛋白（LDL）コレステロールを減少させることができる。従って、スタチンの主機能は、LDLコレステロールを減少させることである。スタチンは、冠動脈性心疾患（CHD）のリスクを3分の1低下させ、さらに、TG及び血清HDLに対して限定的な効果を有することが知られている。

【0005】

高コレステロール血症及び混合型脂質異常症を発症した患者は、高レベルのLDL及びTGを示している。オメガ3脂肪酸エステルとスタチンとの医薬複合物の使用は、高レベルのLDLとTGの両方を治療するために適用できるので、有利である。

【0006】

従って、オメガ3脂肪酸エステルとスタチンとの医薬複合物の開発は、LDL及びTGレベルを低減しつつ、血清HDLを上げて脂質異常症を治療するために有用であり得る。

それゆえ、オメガ3脂肪酸エステルとの複合製剤に関する多くの研究があった。例えば、米国特許公開第2007/0212411号は、ポリマーバリアコーティング、薬物コーティング、及びトップコーティングの順に伝導することによるOMACOR（登録商標）の複合製剤を開示している。コーティングに使用できる医薬品有効成分の例としては、シンバスタチン、フェノフィブラート、プラバスタチン、プロプラノロール、エナラプリル、及びピオグリタゾンが挙げられる。

【0007】

韓国特許公開第2007-0038553号、第2007-0108945号、及び第2009-0086078号は、オメガ3脂肪酸エステルをスタチンと直接混合する医薬組成物を開示しているが、直接混合する場合、それらの薬物安定性は保証できない。また、韓国特許公開第2007-0108945号及び第2007-0083715号は、スタチン又はそのマイクロカプセルを含む医薬組成物に関するものである。その組成物は、スタチンの遅延放出を引き起こすオメガ3脂肪酸オイルと混合し、ソフトカプセルの形に調製されるので、そのスタチンの溶出速度は市販のスタチン薬物に比べてはるかに遅い。

【0008】

現在、オメガ3脂肪酸エステル及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を含む複合組成物薬品には、市販のスタチン薬物と同じスタチン溶出速度を有する利用可能なものが存在していない。従って、薬学的に安定して、市販のスタチン薬物と同じ溶出速度及び有効性を有し、長期貯蔵の後放出挙動を示さない、オメガ3脂肪酸エステル及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を含む複合組成物を開発する必要がある。

【発明の概要】

【0009】

それに応じて、本発明の目的は、改善されたロスバスタチン放出速度を示すとともに長期貯蔵の後でも遅延放出挙動を示さない、オメガ3脂肪酸エステル及びロスバスタチン又はそれらの薬学的に許容される塩を含む経口複合組成物を提供することである。

【0010】

本発明の別の目的は、経口複合組成物の製造方法を提供することである。

【0011】

本発明の一態様によれば、(a) オメガ3脂肪酸エステルを含有するソフトカプセルコアと、(b) ソフトカプセルコアを包み、疎水性コーティング材料を含有する第1コーティング層と、(c) 第1コーティング層上に被覆され、(i) ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩、(ii) ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコール(PVA-PEG)グラフト共重合体又はそれらの混合物を含有する第2コーティング層とを含む経口複合組成物が提供される。

【0012】

本発明の別の目的によれば、(1) オメガ3脂肪酸エステルを含有するソフトカプセルコアを製造するステップと、(2) ソフトカプセルコアを包み、疎水性コーティング材料を含有する第1コーティング層を形成するステップと、(3) 第1コーティング層上に、(i) ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩、(ii) PVA、PVA-PEGグラフト共重合体又はそれらの混合物を含有する第2コーティング層を形成するステップとを含む経口複合組成物の製造方法が提供される。

【0013】

本発明の前記目的及び他の目的並びに特徴は、添付の図面とともに本発明の説明から明確になる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】図1は、比較例1、3、及び実施例1～7で得られるカプセルの崩壊時間を示すグラフである。

【図2】図2は、比較例3、及び実施例1～7で得られるカプセルにおけるエチルセルロースの量に依存する崩壊時間を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図 3】図 3 は、比較例 1、3、及び実施例 1～7 で得られるカプセルの含水量の変化を示すグラフである。

【図 4】図 4 は、比較例 2、4、5、及び実施例 8～12 で得られるカプセルにおけるロスバスタチンの溶出速度の変化を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明による経口複合組成物は、(a) オメガ 3 脂肪酸エステルを含有するソフトカプセルコアと、(b) ソフトカプセルコアを包み、疎水性コーティング材料を含有する第 1 コーティング層と、(c) 第 1 コーティング層上に被覆され、成分 (i) ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩、(i i) PVA、PVA-PEG グラフト共重合体又はそれらの混合物を含有する第 2 コーティング層とを含むことを特徴とする。

10

【0016】

以下、本発明の経口複合組成物に含まれる成分について詳細に説明する。

【0017】

(a) ソフトカプセルコア

本発明にかかる複合組成物のソフトカプセルコアは、オメガ 3 脂肪酸エステルを第 1 医薬品有効成分として含む。

【0018】

本発明の一実施形態において、オメガ 3 脂肪酸エステルは、EPA 及び DHA のエチルエステルを 80 重量%以上の量で含んでもよく、好ましくは、少なくとも 40 重量%の EPA エチルエステル及び少なくとも 34 重量%の DHA エチルエステルを含んでもよい。好ましくは、オメガ 3 脂肪酸エステルは、オメガ 3 脂肪酸のエチルエステルを 90 重量%以上の量で含んでもよい。

20

【0019】

ソフトカプセルコアに存在するオメガ 3 脂肪酸エステルの量は、100mg～2000mg であってもよい。

【0020】

本発明の好ましい実施形態において、オメガ 3 脂肪酸エステルの量は、ソフトカプセルコアの総量に対して 70 重量%～95 重量%であってもよいが、これに限定されるものではない。

30

【0021】

また、ソフトカプセルコアは、ソフトカプセルを製造するための従来の方法で、ソフトカプセル用の一般的な材料、例えばゼラチンを用いて製造することができる。

【0022】

(b) 第 1 コーティング層

本発明の経口複合組成物において、第 1 コーティング層は、疎水性コーティング材料を含有する。その疎水性コーティング材料は、ソフトカプセルコア内部の含水量の変化がロスバスタチン含有の第 2 コーティング層の溶出速度及び関連材料の増加に影響を与えないよう、ソフトカプセルコアをカプセル化する。ロスバスタチンがオメガ 3 脂肪酸エステルを含有するソフトカプセルコアに直接被覆される場合、カプセルの含水量は、ロスバスタチンの含有量に影響を与え、その溶出速度及びその関連材料の増加を抑えることができる。しかしながら、本発明において、疎水性コーティング材料を含有する第 1 コーティング層は、オメガ 3 脂肪酸エステル含有のソフトカプセルコアとロスバスタチン含有の第 2 コーティング層との間で使用され、含水量の影響だけでなく他の潜在的风险も最小限に抑える。疎水性コーティング材料の例として、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、エチルセルロース、及び(メタ)アクリル酸共重合体、すなわち、Eudragit (登録商標) を含んでもよく、好ましくはエチルセルロースを含んでもよい。疎水性コーティング材料の使用量は、第 1 コーティング層の総量に対して、15 重量%～75 重量%であってもよく、好ましくは 16 重量%～75 重量%、より好ましくは 16 重量%～72 重量%であってもよい。疎水性コーティング材料の使用量が 15 重量%未満である場合、含水量の変

40

50

化が大きくなるので、ロスバスタチン含有量及び溶出速度を低下させ関連材料を増加させることによって、貯蔵安定性の劣化を引き起こす。

【0023】

第1コーティング層は、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）及びヒドロキシプロピルセルロース（HPC）などの製薬分野で一般的に使用される従来のコーティング材料をさらに含んでもよい。また、第1コーティング層は、例えば崩壊剤、希釈剤、安定剤、結合剤、及びスリップ調節剤（slip modifier）などの薬学的に許容される添加剤をカプセルの崩壊速度に悪影響を与えない範囲でさらに含んでもよい。

【0024】

第1コーティング層は、疎水性コーティング材料を水、エタノール、又はそれらの混合物、好ましくはそれらの混合溶媒に溶解又は分散させてコーティング溶液を得、その後、その溶液をソフトカプセルコア上に塗布することによって製造されてもよい。

【0025】

第1コーティング層は、ソフトカプセルコア100重量部に対して、2重量部以上、好ましくは4重量部～10重量部の量で、ソフトカプセルコアにコーティングされてもよい。

【0026】

（c）第2コーティング層

本発明の経口複合組成物において、第2コーティング層は、成分（i）ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩を第2医薬品有効成分として、成分（ii）PVA、PVA-PEGグラフト共重合体又はそれらの混合物をコーティング材料として含む。成分（ii）は、溶解したロスバスタチンの速放性を可能にするとともに、貯蔵後のロスバスタチンの遅延放出を防止できる。

【0027】

第2コーティング層は、上記の成分（i）及び（ii）を水、エタノール、又はそれらの混合物、好ましくはその混合溶媒に溶解又は分散させてコーティング溶体溶液を得、その後、その溶液を第1コーティング層の表面に塗布することによって製造されてもよい。

【0028】

第2コーティング層に用いられる成分（i）の量は、1mg～50mgであってもよく、第2コーティング層に用いられる成分（ii）の量は、第2コーティング層の総量に対して、25重量%～85重量%、好ましくは25重量%～80重量%であってもよい。

【0029】

第2コーティング層は、HPMC、ポリビニルピロリドン（PVP）、又はそれらの混合物をさらに含んでもよく、また、必要に応じて、アルカリ性安定剤などの他の薬学的に許容される添加剤を含んでもよい。

【0030】

第2コーティング層は、ソフトカプセルコア100重量部に対して、3重量部～30重量部、好ましくは5重量部～20重量部の量で第1コーティング層にコーティングされてもよい。

【0031】

また、本発明は、本発明にかかる経口複合組成物を製造する方法を提供する。その方法は、（1）オメガ3脂肪酸エステルを含有するソフトカプセルコアを製造するステップと、（2）ソフトカプセルコアを包み、疎水性コーティング材料を含有する第1コーティング層を形成するステップと、（3）第1コーティング層上に、成分（i）ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩、（ii）PVA、PVA-PEGグラフト共重合体、又はそれらの混合物を含有する第2コーティング層を形成するステップとを含む。

【0032】

特に、本発明の経口複合組成物を製造する方法は、（1）ソフトカプセルを製造するための従来の方法でオメガ3脂肪酸エステルを含有するソフトカプセルコアを製造するステ

10

20

30

40

50

ップと、(2)疎水性コーティング材料をバリアコーティング用の適切な溶媒、例えばエタノールと水の混合物に溶解させ、コーティング溶液をソフトカプセルコア上に塗布した後、溶液を乾燥させることによってソフトカプセルコアを包む第1コーティング層を形成するステップと、(3)前記成分(i)及び(ii)をアルカリ性安定剤及び／又は他の薬学的に許容される添加剤とともに適切な溶媒、例えばエタノールと水の混合物に溶解させ、コーティング溶液を第1コーティング層の表面に塗布することによって、第2コーティング層を第1コーティング層上に形成するステップを含んでもよい。

【0033】

本発明の複合組成物は、カプセル状に製剤化ができ、経口的に投与され得る。

【0034】

本発明の経口複合組成物は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩を0.05Mのクエン酸塩緩衝剤において30分以内、好ましくは10分以内に80%以上放出する放出速度を示すとともに、40℃で、75%の相対湿度(RH)下で6月の貯蔵期間後に遅延放出を示さない。上記の試験結果は、良好な溶出速度及び貯蔵安定性を示すので、複合の形で使用されることが可能である。

【0035】

本発明の経口複合組成物は、オメガ3脂肪酸エステル及びロスバスタチンを医薬品有効成分として含み、LDL及びTGレベルを減少させると同時に、血清HDLレベルを高めることができる。したがって、本発明の経口複合組成物は、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状動脈性心疾患(CAH)、脂質異常症、及び増加した血清LDLコレステロールレベルの効果的な予防又は治療に用いられ得るとともに、心血管疾患の予防又は治療に用いられ得る。

【0036】

(実施例)

下記実施例は、本発明の好ましい実施形態を例示するためのものであって、本発明の範囲を限定しようとするものではない。

【0037】

<ソフトカプセルコアの製造>

比較例1：オメガ3脂肪酸エステルを含有するソフトカプセル

ソフトゼラチンカプセルを製造するための従来の方法を使用して、1000mgのオメガ3脂肪酸エステルオイルでソフトカプセルを製造した。

【0038】

比較例2：オメガ3脂肪酸エステル及びロスバスタチンを含有するソフトカプセル

1000mgのオメガ3脂肪酸エステルオイルと10mgのロスバスタチンとの均一混合物を使用することを除いて、比較例1の手順を繰り返してソフトカプセルを製造した。

【0039】

<第1コーティング>

比較例3：従来バリアコーティングを有するオメガ3脂肪酸エステルソフトカプセル

表1に示される成分に応じて、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC 2910、信越株式会社、日本)、ポリエチレングリコール(PEG 6000、三洋化成工業株式会社、日本)、及びポリビニルピロリドン(PVP K-30、BASF SE社、ドイツ)をエタノールと水の混合物に加えた後で混合させ、コーティング溶液を得た。

【0040】

コーター(SFC-30、SEJONG社)を用いて、供給空気温度が45℃で、製品温度を30℃に調節する条件において、コーティング溶液を比較例1で製造されたソフトカプセルコアの表面に塗布した。製品を30分間乾燥させて残留溶媒を除去し、バリアコーティングを有するソフトカプセルを得た。

【0041】

実施例1～7：疎水性バリアコーティングを有するオメガ3脂肪酸エステルソフトカプセル

10

20

30

40

50

表 1 に示される成分に応じて、エチルセルロース（Dow Chemical 社、米国）を疎水性コーティング材料として添加することを出いて、比較例 3 の手順を繰り返して疎水性バリアコーティングを有するソフトカプセルを製造した。

【0042】

ソフトカプセル及びバリアコーティングの組成物を表 1 にまとめた。

【0043】

【表 1】

	比較例 3	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
ソフトカプセルコア	比較例 1	比較例 1	比較例 1	比較例 1	比較例 1	比較例 1	比較例 1	比較例 1
HPMC 2910 (重量%)	80	72	64	48	32	16	8	0
PEG 6000 (重量%)	10	10	10	10	10	10	10	10
PVP K-30 (重量%)	10	10	10	10	10	10	10	10
エチルセルロース (重量%)	0	8	16	32	48	64	72	80
エタノール (mg)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)
蒸留水 (mg)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)
第 1 コーティング層 の総量 (重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100
第 1 コーティング層 における EC 含有量 (重量%)	0	8.0	16.0	32.0	48.0	64.0	72.0	80.0

【0044】

＜第 2 コーティング＞

比較例 4～6：ロスバスタチンコーティングを有するオメガ 3 脂肪酸エステルソフトカプセル

ロスバスタチンカルシウム塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC 2910、信越株式会社、日本）、ポリエチレングリコール（PEG 6000、三洋化成工業株式会社、日本）、及び PVA（クラレ株式会社、日本）をエタノールと水の混合物に加えた後で混合させ、コーティング溶液を得た。

【0045】

コーター（SFC-3、SEJONG 社）を用いて、供給空気温度が 45℃で、製品温度を 30℃に調節する条件において、コーティング溶液を比較例 1、3 及び実施例 5 でそれぞれ得られたオメガ 3 脂肪酸エステルソフトカプセルの表面に塗布した。製品を 30 分間乾燥させて残留溶媒を除去し、複合組成物を得た。

【0046】

実施例 8～12：ロスバスタチンコーティングを有するオメガ 3 脂肪酸エステルソフトカプセル

ロスバスタチンカルシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC 2910、信越株式会社、日本）、及びポリエチレングリコール（PEG 6000、三洋化成

工業株式会社、日本) をエタノールと水の混合物に加えた。さらに、PVA (クラレ株式会社、日本) 又は PVA-PEG グラフト共重合体 (Kollicoat IR、BA SF SE 社、ドイツ) を加えた後で混合させ、コーティング溶液を得た。

【0047】

コーター (SFC-30、SEJONG 社) を用いて、供給空気温度が 45℃ で、製品温度を 30℃ に調節する条件において、コーティング溶液を実施例 5 で得られたオメガ 3 脂肪酸エステルソフトカプセルの表面に塗布した。製品を 30 分間乾燥させて残留溶媒を除去し、複合組成物を得た。

【0048】

第 2 コーティング層の組成物を表 2 にまとめた。

10

【0049】

【表 2】

	比較例 4	比較例 5	比較例 6	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12
ソフトカプセルコア (第 1 コーティングを有する)	比較例 1	比較例 3	実施例 5	実施例 5	実施例 5	実施例 5	実施例 5	実施例 5
ロสบアスタチンカルシウム (mg)	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4
HPMC 2910 (P645) (mg)	10	10	54	36	26	10	0	0
PEG 6000 (mg)	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6
PVA (mg)	44	44	0	18	28	44	54	0
Kollicoat IR (mg)	0	0	0	0	0	0	0	54
エタノール (mg)	(644)	(644)	(644)	(644)	(644)	(644)	(460)	(460)
蒸留水 (mg)	(276)	(276)	(276)	(276)	(276)	(276)	(460)	(460)
第 2 コーティング層の 総重量 (mg)	70	70	70	70	70	70	70	70
第 2 コーティング層に おける PVA 又は Kollicoat の含有量 (重量%)	62.9	62.9	0.0	25.7	40.0	62.9	77.1	77.1
PVA/(HPMC+PVA) (重量%)	81.5	81.5	0.0	33.3	51.9	81.5	100.0	100.0

20

30

40

【0050】

<評価>

試験 1: バリアコーティングを有するソフトカプセルの崩壊試験

韓国薬局方の一般試験法に記載された方法に応じて、比較例 1 で製造されたソフトカプセル、比較例 3 で製造されたバリアコーティングを有するソフトカプセル、及び実施例 1 ~ 7 で製造された疎水性コーティングを有するソフトカプセルに対して崩壊試験を行った。その結果は、図 1 及び図 2 に示される。

50

【0051】

図1及び図2に示すように、韓国薬局方の基準に応じて、比較例1及び比較例3で製造されたソフトカプセルは、20分未満の崩壊時間で満足な結果を示した。

【0052】

また、実施例1～7で製造されたソフトカプセルから、満足な結果を得た。しかし、実施例7で製造されたソフトカプセルは、含水量の変化を防ぐために75重量%を超えた量で疎水性賦形剤、すなわち、エチルセルロースを添加することによって、崩壊時間の遅延を示した。

【0053】

従って、崩壊試験の基準を満足するために、第1コーティング層における疎水性コーティング材料の量は、第1コーティング層の重量に対して、好ましくは75重量%以下、より好ましくは72重量%以下であることが分かる。

【0054】

試験2：バリアコーティングを有するソフトカプセルの吸水率

比較例1、3、及び実施例1～7で製造されたカプセルを、30%RHで、6日間乾燥させ、ゼラチンカプセルコーティングの含水量を測定した。韓国薬局方の一般試験法に記載された方法に応じて、乾燥による重量損失を測定するによって含水量の変化を観測した。測定は、サンプルの重量がそれ以上変化しない平衡状態において90℃で行われ、その結果を初期含水量として記録した。

【0055】

また、サンプルを25℃/60%RHに24時間さらした後、測定方法を繰り返すことによって、浸水透防止効果について試験した。結果を最終含水量として記録して図3に示す。

【0056】

図3に示すように、比較例1、3でそれぞれ製造された、コーティング及び従来のバリアコーティングを有しないソフトカプセルは、初期含水量と比べて含水量が比較的大きな変化、すなわち6%以上を示した。

【0057】

しかし、実施例1～7で製造された、エチルセルロース含有の疎水性コーティングを有するソフトカプセルは、わずかな含水量の変化をもたらす。特に、エチルセルロースを16%以上の量で含有する疎水性コーティングを有するソフトカプセルは、3%以下の含水量の変化をもたらす。このことによって、エチルセルロースを有しないコーティングと比較して、エチルセルロースの使用は、吸水率を50%以上減少させることによって、組成物の安定性が大幅に改善させることが分かる。さらに、第1コーティング層に用いられる疎水性コーティング材料の重量は、第1コーティング層の重量に対して、好ましくは15重量%～75重量%、より好ましくは16重量%～75重量%、最も好ましくは16重量%～72重量%であることが分かる。

【0058】

試験3：ロスバスタチンの溶出速度

ロスバスタチンの溶出試験は、対照薬とするCrestor（登録商標）（AstraZeneca plc社、UK）、ならびに比較例2、4～6及び実施例8～12で製造された複合組成物によって行われた。

【0059】

試験は、韓国薬局方におけるパドル法に基づいて、50rpmで、900mLの0.05Mクエン酸緩衝液の溶出溶媒を用いて行われ、10分後溶剤を回収した後、それらの初期溶出速度を測定した。また、サンプルをHDPEボトルにおいて加速貯蔵条件（40℃/75%RH）下で6月間貯蔵して、それらの溶出速度を測定した。その結果を図4に示す。

【0060】

図4に示すように、比較例2で製造された複合組成物は、初期測定からロスバスタチン

10

20

30

40

50

の低い溶出速度を有する。比較例 4 及び比較例 5 で製造された複合組成物は、80%以上の非常に優れた初期溶出速度を有するが、6 月間の加速貯蔵後その速度が低下した。また、PVA 又は PVA-P EG グラフト共重合体のいずれも含有しない比較例 6 で製造された複合組成物は、実施例 8～12 の複合組成物と比較して、低い溶出速度を有する。

【0061】

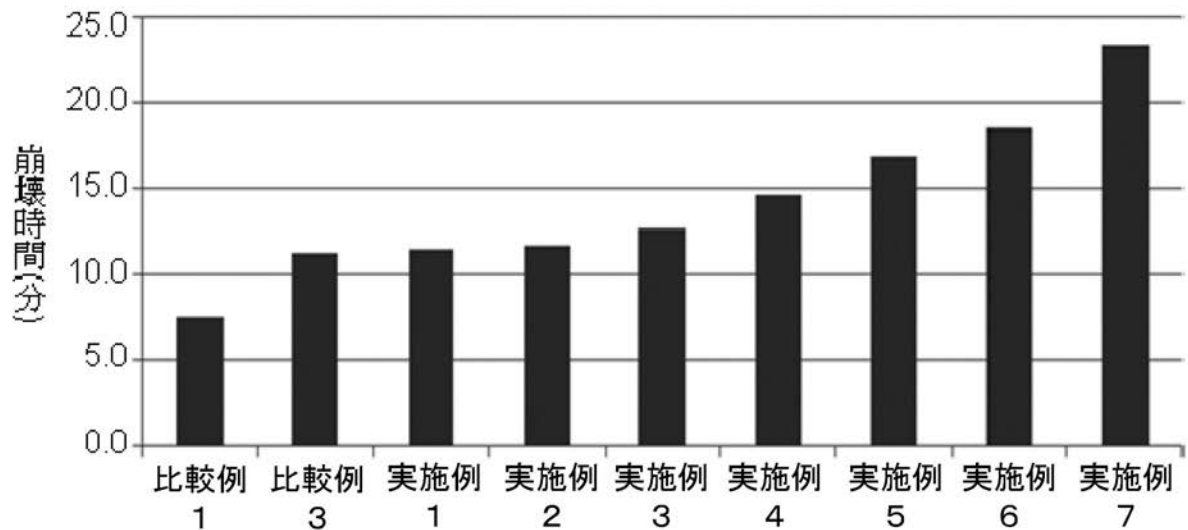
一方、実施例 8～12 で製造された複合組成物は、第1コーティング層において疎水性コーティング材料、すなわちエチルセルロースを 16 重量%～72 重量%の量で含有し、第2コーティング層において PVA 又は PVA-P EG グラフト共重合体をロสบスタチンとともに含有し、80%以上の初期溶出速度を有する。また、複合組成物は、6 か月間の加速貯蔵後でも、ほとんど、あるいは、まったく遅延放出を示さず、薬学的に安定した溶出速度を示した。従って、その結果から、本発明の複合組成物は生体内有効性を有することが分かる。

10

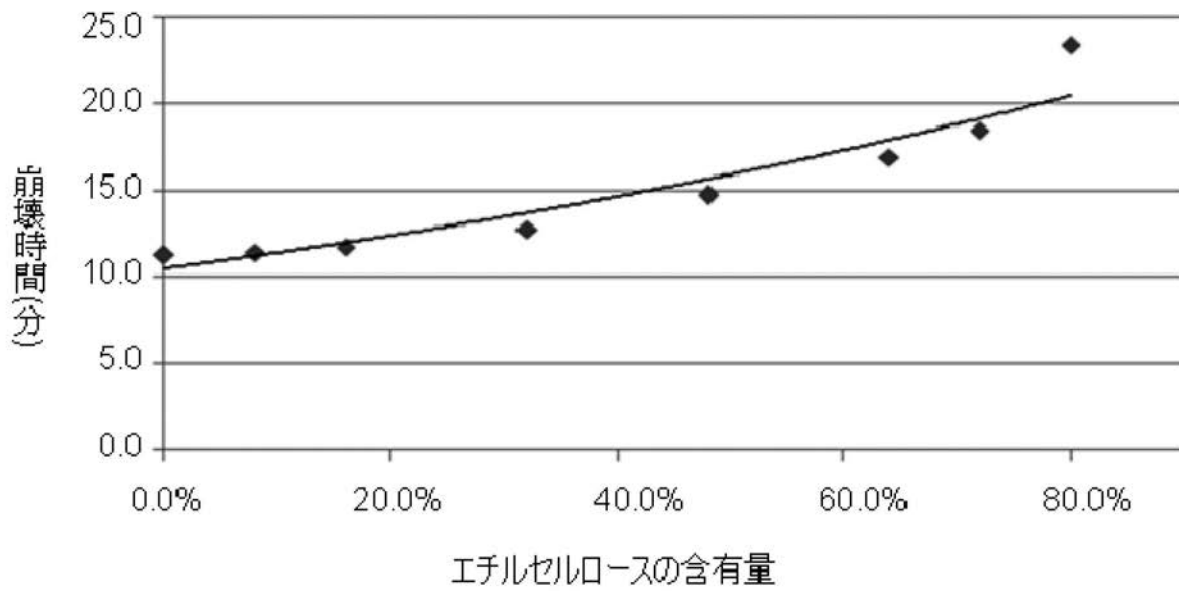
【0062】

本発明は、前記特定の実施形態に関連付けて説明されたが、当技術分野における熟練者によって本発明に多様な改良及び変化は可能であり、これも添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に属するものであることを理解するべきである。

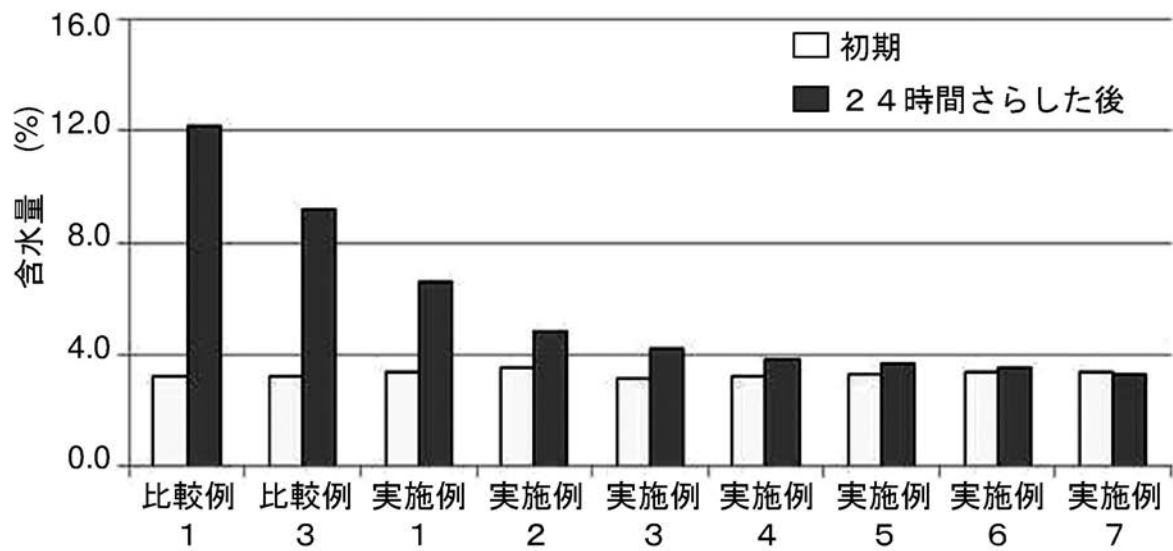
【図 1】



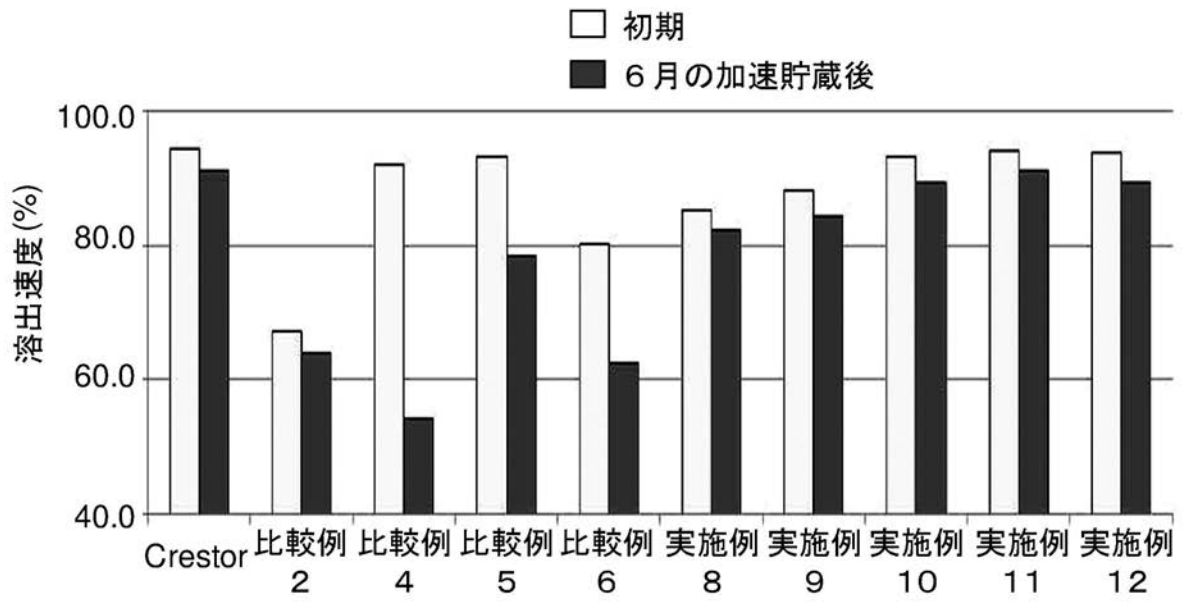
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2012/002134
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 9/28(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61K 47/48(2006.01)i, A61K 31/20(2006.01)i</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) A61K 9/28; A61K 9/22; A61K 31/122; A61K; A61K 9/16; A61K 31/202; A61K 9/64; A61P 9/12; A61K 31/44; A61K 31/401		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: rosuvastatin, HMG-CoA reductase inhibitor, statin, omega-3 fatty acid, EPA, DHA, coating, soft capsule, polyvinyl alcohol, ethyl cellulose		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009-0196920 A1 (P. CARMINATI et al.) 06 August 2009 See abstract, examples 1-8 and all claims.	1-9
A	US 2007-0191467 A1 (R. M. L. ROUGEN et al.) 16 August 2007 See abstract and all claims.	1-9
A	US 2008-0089876 A1 (C. CAVAZZA) 17 April 2008 See abstract, Tables 1-7 and all claims.	1-9
A	WO 02-43659 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 06 June 2002 See abstract and all claims.	1-9
A	KR 10-2009-0091077 A (HANALL PHARMACEUTICAL COMPANY LTD.) 26 August 2009 See the whole document.	1-9
☐ 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 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 24 SEPTEMBER 2012 (24.09.2012)		Date of mailing of the international search report 24 SEPTEMBER 2012 (24.09.2012)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer LEE, SUN HWA Telephone No. 82-42-481-5606 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2012/002134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009-0196920 A1	06.08.2009	AT 469641 T	15.06.2010
		AU 2005-298587 A1	04.05.2006
		AU 2005-298587 B2	05.08.2010
		BR PI 0516152 A	26.08.2008
		CA 2583756 A1	04.05.2006
		CN 101043873 A0	26.09.2007
		DE 602005021668 D1	15.07.2010
		DK 1803440 T3	04.10.2010
		EA 012371 B1	30.10.2009
		EA 200700614 A1	26.10.2007
		EP 1803440 A1	04.07.2007
		EP 1803440 B1	02.06.2010
		ES 2255426 A1	16.06.2006
		ES 2255426 B1	16.08.2007
		ES 2347055 T3	25.10.2010
		IL 182466 D0	24.07.2007
		JP 04-976302 B2	20.04.2012
		JP 2008-517040 A	22.05.2008
		JP 2008-517040 T	22.05.2008
		KR 10-2007-0083715 A	24.08.2007
		MX 2007004655 A	10.03.2008
		NZ 554265 A	24.12.2010
		PT 1803440 E	31.08.2010
		SI 1803440 T1	29.10.2010
		WO 2006-045865 A1	04.05.2006
		ZA 200703509 A	25.09.2008
US 2007-0191467 A1	16.08.2007	AU 2005-314196 A1	15.06.2006
		AU 2005-314361 A1	15.06.2006
		AU 2006-220580 A1	14.09.2006
		AU 2006-270047 A1	25.01.2007
		AU 2007-307007 A1	17.04.2008
		AU 2007-307282 A1	17.04.2008
		CA 2589654 A1	15.06.2006
		CA 2589655 A1	15.06.2006
		CA 2600429 A1	14.09.2006
		CA 2615944 A1	25.01.2007
		CA 2672919 A1	17.04.2008
		CA 2672931 A1	17.04.2008
		CN 101098668 A0	02.01.2008
		CN 101098690 A0	02.01.2008
		CN 101208083 A0	25.06.2008
		CN 101495106 A	29.07.2009
		CN 101553220 A	07.10.2009
		CN 101553221 A	07.10.2009
		EP 1830830 A2	12.09.2007
		EP 1835901 A2	26.09.2007
		EP 1861087 A2	05.12.2007
		EP 1919468 A2	14.05.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2012/002134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 2083815 A2	05.08.2009
		EP 2089014 A1	19.08.2009
		JP 2008-522970 A	03.07.2008
		JP 2008-524120 A	10.07.2008
		JP 2008-533029 A	21.08.2008
		JP 2009-515815 A	16.04.2009
		JP 2010-505951 A	25.02.2010
		JP 2010-505956 A	25.02.2010
		KR 10-2007-0094619 A	20.09.2007
		KR 10-2007-0098849 A	05.10.2007
		KR 10-2007-0108945 A	13.11.2007
		KR 10-2008-0037674 A	30.04.2008
		KR 10-2009-0080070 A	23.07.2009
		KR 10-2009-0080071 A	23.07.2009
		US 2006-0211762 A1	21.09.2006
		US 2008-0085911 A1	10.04.2008
		US 2009-0239927 A1	24.09.2009
		US 2010-0010026 A1	14.01.2010
		US 2011-0092563 A1	21.04.2011
		WO 2006-062748 A2	15.06.2006
		WO 2006-062932 A2	15.06.2006
		WO 2006-096806 A2	14.09.2006
		WO 2007-011886 A2	25.01.2007
		WO 2008-045170 A2	17.04.2008
		WO 2008-045465 A1	17.04.2008
US 2008-0089876 A1	17.04.2008	AU 2005-268402 A1	09.02.2006
		AU 2005-268402 B2	26.08.2010
		CA 2573000 A1	09.02.2006
		EP 1773312 A1	18.04.2007
		JP 2008-509132 A	27.03.2008
		KR 10-2007-0058460 A	08.06.2007
		WO 2006-013602 A1	09.02.2006
WO 02-43659 A2	06.06.2002	CA 2427618 A1	06.06.2002
		EP 1339429 A2	03.09.2003
		EP 1339429 A4	14.03.2007
		JP 2004-514684 A	20.05.2004
		JP 2004-514684 T	20.05.2004
		MX PA 03004818 A	10.09.2003
		US 2004-0018248 A1	29.01.2004
		WO 02-43659 A3	06.06.2002
KR 10-2009-0091077 A	26.08.2009	KR 10-2009-0091080 A	26.08.2009
		KR 10-2009-0091083 A	26.08.2009
		KR 10-2009-0091084 A	26.08.2009
		KR 10-2009-0091085 A	26.08.2009
		WO 2009-127922 A2	22.10.2009
		WO 2009-127974 A2	22.10.2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 K 31/232 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K	31/232	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K 9/26 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 K 9/54 (2006.01)	A 6 1 K	9/26	
A 6 1 K 9/66 (2006.01)	A 6 1 K	9/54	
	A 6 1 K	9/66	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,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,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,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,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

- (72)発明者 キム ヨンイル
大韓民国 442-718 ギョンギド スウォンシ パルタルグ ファソドン ジンファンアパート 147-2201
- (72)発明者 ユン ウンジン
大韓民国 440-710 ギョンギド スウォンシ ジャンアング チョンチョンドン チョン
チョン・プルジオアパート 101-902
- (72)発明者 イム ホテク
大韓民国 446-557 ギョンギド ヨンインシ ギフング マブクドン サムソン レミア
ン 1チャ アパート 117-1204
- (72)発明者 シン ユンソプ
大韓民国 440-723 ギョンギド スウォンシ ジャンアング チョンチョンドン サムソ
ン レミアン アパート 109-1304
- (72)発明者 パク ジェヒョン
大韓民国 443-470 ギョンギド スウォンシ ヨントング ヨントンドン チョンミョン
マウル ドンシンアパート 311-404
- (72)発明者 ウ ゾンス
大韓民国 440-710 ギョンギド スウォンシ ジャンアング チョンチョンドン チョン
チョン・プルジオアパート 120-2303

Fターム(参考) 4C076 AA41 AA56 AA60 BB01 CC14 CC21 EE06K EE07H EE09H EE11H
EE16A EE23K EE32H EE33H FF27 FF28 FF33 FF36 GG01 GG16
4C086 AA10 BC42 MA03 MA05 MA09 MA37 MA52 NA03 NA05 ZA36
ZA42 ZA45 ZC33 ZC35 ZC75
4C206 AA10 DB09 DB43 MA03 MA05 MA14 MA57 MA72 NA03 NA05
ZA36 ZA42 ZA45 ZC33 ZC35 ZC75