

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4248780号
(P4248780)

(45) 発行日 平成21年4月2日(2009.4.2)

(24) 登録日 平成21年1月23日(2009.1.23)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/185 (2006.01)

A 6 1 K 31/185

A 6 1 K 31/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/22

A 6 1 K 31/455 (2006.01)

A 6 1 K 31/455

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

請求項の数 4 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-336106 (P2001-336106)
 (22) 出願日 平成13年11月1日(2001.11.1)
 (65) 公開番号 特開2002-249428 (P2002-249428A)
 (43) 公開日 平成14年9月6日(2002.9.6)
 審査請求日 平成16年10月18日(2004.10.18)
 (31) 優先権主張番号 特願2000-339457 (P2000-339457)
 (32) 優先日 平成12年11月7日(2000.11.7)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2000-383053 (P2000-383053)
 (32) 優先日 平成12年12月18日(2000.12.18)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

前置審査

(73) 特許権者 307010166
 第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (73) 特許権者 306014736
 第一三共ヘルスケア株式会社
 東京都中央区日本橋小網町1番8号
 (74) 代理人 100146581
 弁理士 石橋 公樹
 (74) 代理人 100115750
 弁理士 矢口 敏昭
 (74) 代理人 100125025
 弁理士 越後 友希
 (72) 発明者 大澤 常起
 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
 三共株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 過酸化脂質低下剤組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

組成物全重量における、重量%が0.01乃至5重量%であるプラバスタチンと、重量%が0.3乃至50重量%であるタウリン及び重量%が1.3乃至50重量%であるパンテチンからなる群から選択される1種以上の物質とを含有する、血中過酸化脂質低下剤組成物。

【請求項2】

請求項1の組成物において、プラバスタチンが含有量1乃至100mg/mLであり、タウリンが含有量2.5乃至50mg/mLであり、パンテチンが含有量1乃至200mg/mLである液剤組成物。

【請求項3】

プラバスタチンとタウリンとを含有する、請求項1又は請求項2に記載された組成物。

【請求項4】

プラバスタチンとパンテチンとを含有する、請求項1又は請求項2に記載された組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、プラバスタチンと、タウリン、パンテチン及びイノシトールヘキサニコチネートからなる群から選択される1種以上の物質とを、含有する血中過酸化脂質低下剤組成物に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

過酸化脂質は、その血中濃度が増加すると、動脈硬化の原因となる血管内皮細胞の障害、血小板の凝集亢進、泡沫細胞の形成等の作用を有するため、過酸化脂質低下剤は有用な薬剤である。

【 0 0 0 3 】

プラバスタチンは、生体において、HMG-CoAリダクターゼを阻害することにより、血中総コレステロール量を低下させる作用を有する薬物であるが、血中過酸化脂質低下作用を有することは知られていない。

【 0 0 0 4 】

一方、タウリン及びパンテチンは、弱いながらも血中過酸化脂質低下作用を有することが知られている（文献：含硫アミノ酸，Vol.7 No.1 1984 p.201-205 及び Geriatr. Med., Vol.19 No.3 1981 p.415-422）。

なお、イノシトールヘキサニコチネートについては血中過酸化脂質低下作用は知られていない。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、血中過酸化脂質を低下させる組成物につき、鋭意研究を続けた結果、プラバスタチンと、タウリン、パンテチン又はイノシトールヘキサニコチネートとを併用することにより、顕著に血中過酸化脂質を低下させることができることを見出し、本発明を完成した。

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

本発明は、プラバスタチンと、タウリン、パンテチン及びイノシトールヘキサニコチネートからなる群から選択される１種以上の物質とを、含有する血中過酸化脂質低下剤組成物である。

【 0 0 0 7 】

プラバスタチン（化学名：（+）-（3R，5R）-3，5-ジヒドロキシ-7-[(1S，2S，6S，8S，8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1，2，6，7，8，8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタノン）とは、下記式で表される化合物及びその塩（特に、ナトリウム塩）をいい、その製造方法は、特開昭57-2240号等に記載されているが、市販されているので、容易に入手し得る。

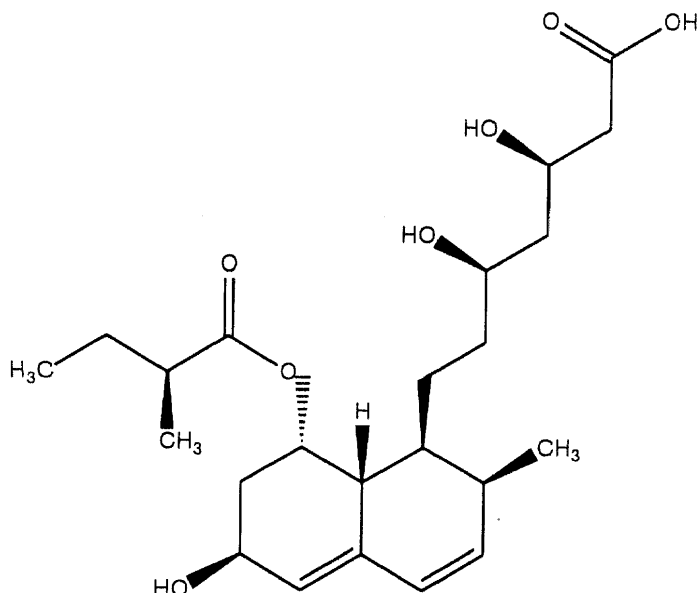
【 0 0 0 8 】

【化１】

10

20

30



10

【 0 0 0 9 】

血中過酸化脂質とは、血中に存在する過酸化脂質であり、例えば、過酸化 L D L (低密度リポ蛋白質) 等が含まれる。

20

【 0 0 1 0 】

血中過酸化脂質低下剤の「低下」とは、臨床上意義のある程度に下げることという。

【 0 0 1 1 】

【 発明の実施の形態 】

本発明の血中過酸化脂質低下剤組成物が固形製剤の場合において含有される、プラバスタチンの重量％は通常、0.01乃至5％であり、好適には、0.05乃至0.03％であり、また、タウリンの重量％は、通常、0.3乃至50％であり、好適には、1乃至25％であり、さらに、パンテチンの重量％は、通常、1.3乃至50％であり、好適には、2.7乃至20％であり、またさらに、イノシトールヘキサニコチネートの重量％は、通常、0.05乃至50％であり、好適には、0.5乃至25％である。

30

【 0 0 1 2 】

本発明の血中過酸化脂質低下剤組成物が液剤の場合において含有される、プラバスタチンの含有量は通常、1乃至100mg/mLであり、好適には、3乃至7mg/mLであり、また、タウリンの含有量は、通常、2.5乃至50mg/mLであり、好適には、8乃至35mg/mLであり、さらに、パンテチンの含有量は、通常、1乃至200mg/mLであり、好適には、5乃至100mg/mLであり、またさらに、イノシトールヘキサニコチネートの含有量は、通常、1乃至40mg/mLであり、好適には、2乃至20mg/mLである。

【 0 0 1 3 】

本発明の血中過酸化脂質低下剤組成物の具体的な剤形としては、例えば、錠剤、細粒剤(散剤を含む)、カプセル、液剤等をあげることができ、各剤形に適した添加剤や基材を適宜使用し、日本薬局方等に記載された通常の方法に従い、製造することができる。

40

【 0 0 1 4 】

上記各剤形において、その剤形に応じ、通常使用される各種添加剤を使用することもできる。

【 0 0 1 5 】

例えば、錠剤の場合、乳糖、結晶セルロース等を賦形剤として、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等を安定化剤として、ヒドロキシプロピルセルロース等を結合剤として、ステアリン酸マグネシウム等を滑沢剤として、使用することができ、

50

細粒剤及びカプセル剤の場合、乳糖、精製白糖等を賦形剤として、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等を安定化剤として、トウモロコシデンプン等を吸着剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート等を結合剤として、使用することができ、液剤の場合、D - ソルビトール液、ハチミツ等を甘味剤として、d 1 - リンゴ酸等を矯味剤として、エデト酸ナトリウム等を安定化剤として、エタノール等を溶解補助剤として、ステアリン酸ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0 等を可溶化剤として、使用することができる。

【 0 0 1 6 】

上記各剤形において、必要に応じ、クロスポピドン等の崩壊剤；ケイ酸カルシウム等の吸着剤；三二酸化鉄、カラメル等の着色剤；安息香酸ナトリウム等の pH 調節剤；香料；を添加することもできる。

【 0 0 1 7 】

【実施例】

(実施例 1) 錠剤

(1) 成分

【 0 0 1 8 】

【表 1】

	＜タウリン＞	＜パンテチン＞	＜イノシトール ヘキサニコチネート＞	
	4錠中 (6 8 0 m g)	4錠中 (1 4 4 0 m g)	4錠中 (1 4 0 0 m g)	
プラバスタチンナトリウム	2 0 m g	2 0 m g	2 0 m g	
タウリン	5 0 0 m g	—	—	
パンテチン	—	5 0 0 m g	—	30
イノシトールヘキサ ニコチネート	—	—	5 0 0 m g	
結晶セルロース	1 2 0 m g	1 2 m g	1 2 m g	
メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	1 4 4 m g	—	—	
蔗糖脂肪酸エステル	—	1 4 0 m g	1 4 0 m g	
ヒドロキシプロピル セルロース	9 6 m g	4 8 m g	9 6 m g	40
ステリン酸マグネシウム	2 4 m g	2 4 m g	2 4 m g	
クロスポピドン	1 0 0 m g	4 8 m g	1 0 0 m g	
乳糖	適量	適量	適量	

(2) 製法

表 1 に記載した成分及び分量をとり、日局製剤総則「錠剤」の項に準じて錠剤を製する。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 9 】

(実 施 例 2) 細 粒 剤

(1) 成 分

【 0 0 2 0 】

【 表 2 】

	＜タウリン＞	＜パンテチン＞	＜イノシトール ヘキサニコチネート＞	
	4包中 (4 g)	4包中 (5. 2 g)	4包中 (5 g)	
プラバスタチンナトリウム	2 0 m g	2 0 m g	2 0 m g	
タウリン	5 0 0 m g	—	—	
パンテチン	—	1 0 0 0 m g	—	
イノシトールヘキサ ニコチネート	—	—	1 0 0 0 m g	10
精製白糖	1 4 0 0 m g	1 6 0 0 m g	1 4 0 0 m g	
ステビア抽出生成物	—	1 6 m g	1 6 m g	
トウモロコシデンプン	1 2 0 0 m g	1 2 0 0 m g	1 2 0 0 m g	
ポリソルベート 8 0	8 0 m g	4 8 m g	8 0 m g	
メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	1 4 4 m g	—	1 4 4 m g	20
ステリン酸マグネシウム	2 4 m g	2 4 m g	2 4 m g	30
乳糖	適量	適量	適量	

(2) 製 法

表 2 に記載した成分及び分量をとり、日局製剤総則「顆粒剤」の項に準じて細粒剤を製する。

【 0 0 2 1 】

実施例 (3) カプセル剤

(1) 成 分

【 0 0 2 2 】

【 表 3 】

40

	＜タウリン＞	＜パンテチン＞	＜イノシトール ヘキサニコチネート＞	
	4カプセル中	8カプセル中	8カプセル中	
プラバスタチンナトリウム	20mg	20mg	20mg	
タウリン	500mg	—	—	10
パンテチン	—	500mg	—	
イノシトールヘキサ ニコチネート	—	—	500mg	
トウモロコシデンプン	960mg	960mg	960mg	
ポリソルベート80	80mg	48mg	80mg	
メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	144mg	—	144mg	20
ステリン酸マグネシウム	24mg	24mg	24mg	
乳糖	適量	適量	適量	
小計	1520mg	1940mg	2000mg	
カプセル	320mg	640mg	640mg	
合計	1840mg	2580mg	2640mg	30

(2) 製法

表3に記載した成分及び分量をとり、日局製剤総則「顆粒剤」の項に準じて細粒剤を製した後、カプセルに充てんして硬カプセル剤を製する。

【0023】

(実施例4) 液剤

(1) 成分

【0024】

【表4】

	＜タウリン＞	＜パンテチン＞	＜イノシトール ヘキサニコチネート＞	
	100mL中	100mL中	100mL中	
プラバスタチンナトリウム	20mg	20mg	20mg	
タウリン	500mg	—	—	10
パンテチン	—	500mg	—	
イノシトールヘキサ ニコチネート	—	—	500mg	
D-ソルビトール液 (70%)	4g	6g	4g	
ハチミツ	7g	8g	7g	
d1-リンゴ酸	200mg	—	200mg	20
エデト酸ナトリウム	20mg	20mg	20mg	
エタノール	2mL	2mL	2mL	
ステアリン酸ポリオキシ エチレン硬化ヒマシ油60	100mg	100mg	100mg	
安息香酸ナトリウム	60mg	60mg	60mg	
香料	微量	微量	微量	
精製水	適量	適量	適量	30

(2) 製法

表4に記載した成分及び分量をとり、日局製剤総則「液剤」の項に準じて液剤を製する。

【0025】

<試験方法>

(1) 被験物質

プラバスタチンは、三共株式会社の純度99.4%のものを使用した。

【0026】

タウリン、パンテチン及びイノシトールヘキサニコチネートは、それぞれ、ナカライテスク、第一製薬製、白鳥製薬製のものを購入し、使用した。

40

(2) 試験動物

試験動物としては、Covance Research Products Inc.からビーグル犬雄を5箇月齢で購入し、約1箇月間の検疫及び馴化飼育後に使用した。

(3) 投与剤形、製剤の調整方法及び製剤の保存方法

TORPAC社から購入したゼラチンカプセル(1/2オンス)に、プラバスタチン又は各配合剤について各試験動物ごとの体重をもとに算出した必要量を充填した。なお、プラバスタチン充填済カプセルは冷蔵で、配合剤充填カプセルは室温で、投与直前まで保存した。

【0027】

50

なお、配合剤の場合は、同一のゼラチンカプセルに充填した。

(4) 投与経路及び投与期間

プラバスタチン又は配合剤を充填したカプセルは、1日1回9:00~12:30の間に、試験動物に強制経口投与した。なお、試験動物は投与前2乃至3時間絶食させた。投与期間は、11日間とした。

(5) 被験試料の調製及び試験方法

カプセル投与前-3又は-4日(投与開始前第1週)、投与4日及び8日に、橈側皮静脈から約10mL採血した。なお、採血前約18時間、試験動物は絶食させた。得られた血液を試験管にとり、室温で30分から1時間放置後、遠心分離し(3000rpm、10分間)で得られた血清を用い、血中過酸化脂質量を、八木法で、測定した。なお、過酸化脂質量の測定には、日立製作所社の蛍光光度計F3000を使用した。

【0028】

<試験結果>

プラバスタチンと、タウリン、パンテチン及びイノシトールヘキサニコチネートそれぞれの各投与量における単剤及び配合剤における血中過酸化脂質量を、投与2週間及び1週間前の血中過酸化脂質量の平均を100として換算して求めた(表5~表7)。各値は、一群5匹の平均値である。

【0029】

【表5】

(プラバスタチンとタウリンの併用効果)

被験物質 (mg/kg)	血中過酸化脂質量	
	投与後4日	投与後8日
プラバスタチン単剤 (2)	110.8	116.2
タウリン単剤 (1000)	95.8	93.8
プラバスタチン (2) + タウリン (1000)	89.9	77.5

【0030】

【表6】

(プラバスタチンとパンテチンの併用効果)

被験物質 (mg/kg)	血中過酸化脂質量	
	投与後4日	投与後8日
プラバスタチン単剤 (2)	110.8	116.2
パンテチン単剤 (300)	82.5	105.0
プラバスタチン (2) + パンテチン (300)	83.6	75.4

【0031】

【表 7】

(プラバスタチンとイノシトールヘキサニコチネートの併用効果)

被験物質 (m g / k g)	血中過酸化脂質量	
	投与後 4 日	投与後 8 日
プラバスタチン単剤 (2)	1 1 0 . 8	1 1 6 . 2
イノシトールヘキサ ニコチネート単剤 (4 0 0)	9 8 . 5	9 6 . 5
プラバスタチン (2) + イノシトールヘキサ ニコチネート (4 0 0)	8 3 . 8	8 1 . 3

10

【 0 0 3 2 】

【発明の効果】

本発明のプラバスタチンと、タウリン、パンテチン又はイノシトールヘキサニコチネートの組合せに係る組成物は、優れた血中過酸化脂質低下作用を有するので、血中過酸化脂質低下剤として有用である。

20

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 高木 郁夫
 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号 三共株式会社内

(72)発明者 清水 一平
 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号 三共株式会社内

(72)発明者 近藤 達仁
 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号 三共株式会社内

(72)発明者 中山 正人
 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号 三共株式会社内

(72)発明者 鳥住 保博
 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号 三共株式会社内

審査官 清野 千秋

(56)参考文献 国際公開第 9 9 / 0 0 6 0 3 5 (W O , A 1)
 特開昭 6 3 - 3 1 0 8 2 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00
 BIOSIS(STN)
 CA(STN)
 EMBASE(STN)
 MEDLINE(STN)
 JSTPlus(JDreamII)
 JMEDPlus(JDreamII)
 JST7580(JDreamII)