

(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2013-221029

(P2013-221029A)

(43) 公開日 平成25年10月28日(2013.10.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L 外国語出願 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-86965 (P2013-86965)
 (22) 出願日 平成25年4月17日 (2013.4.17)
 (31) 優先権主張番号 61/635, 237
 (32) 優先日 平成24年4月18日 (2012.4.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513096370
 オリエント ファーマ シーオー., エル
 ティーディー.
 台湾 6 3 2 4 7 ユンリン・カウンティ
 ー フーウェイ・タウンシップ 1 番通り
 ケフ ナンバー. 8
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 シャオ ユーチエン
 アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ ミル・クリーク・
 ロード 5 5 2 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピタバスタチンの安定した製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】ピタバスタチンの安定した製剤の提供。

【解決手段】ピタバスタチンまたはその塩、溶媒またはエステル、約3乃至約20重量%の酸化マグネシウム、および、薬学的に許容可能な担体からなる医薬組成物。該医薬組成物の水溶液または水分散液は、10~10.8のpHを有する。また該医薬組成物は、賦形剤、崩壊薬、結合剤および潤滑剤からなる群から選択された少なくとも1つの材料をさらに含んでもよい。該医薬組成物は、優れた時間依存性の安定性を有し、長時間保存された後でもその外観を変化させない。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

本質的にピタスタチンまたはその塩、溶媒またはエステル、約 3 乃至約 20 重量%の酸化マグネシウム、および、薬学的に許容可能な担体からなる医薬組成物。

【請求項 2】

前記医薬組成物の水溶液または水分散液は、10.0 から 10.8 の pH を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記医薬組成物は、pH 調節剤を含まないことを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

前記医薬組成物は、賦形剤、崩壊薬、結合剤および潤滑剤からなる群から選択された少なくとも 1 つの材料をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記医薬組成物は、経口用途のために調剤されることを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール、デンプン、または、その組み合わせを含むことを特徴とする、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記崩壊薬は、デンプングリコール酸ナトリウム、コリドン CL、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、または、その組み合わせを含むことを特徴とする、請求項 4 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 8】

前記結合剤はポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ポリビニルピロリドンは、PVP K30 であることを特徴とする、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

ピタスタチンまたはその塩、溶媒またはエステル、約 3 乃至約 20 重量%の酸化マグネシウム、および、薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物であって、

30

前記医薬組成物の水溶液または水分散液は、10.0 から 10.8 の pH を有することを特徴とする、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

<相互参照>

本出願は、2012年4月18日に出願された米国仮特許出願番号 61/635,237 の利益を主張し、これは引用によってそのまま本明細書に組み込まれる。

40

【背景技術】**【0002】**

酸性または塩基環境下で不安定な医薬組成物は、保存安定性を高めるために、塩基性または酸性の賦形剤を必要とすることもある。しかしながら、医薬組成物中の活性成分は、塩基および酸性環境と中性環境の両方に感受性がある官能基を含むこともある。

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

本発明に関連して、本発明は、優れた保存安定性を有するピタスタチンを含む塩基性の医薬組成物を提供する。

50

【課題を解決するための手段】

【0004】

1つの態様において、本質的にピタバスタチンまたはその塩、溶媒またはエステル、約3乃至約20重量%の酸化マグネシウム、および、薬学的に許容可能な担体からなる医薬組成物が本明細書で提供される。

【0005】

別の態様において、ピタバスタチンまたはその塩、溶媒またはエステル、約3乃至約20重量%の酸化マグネシウム、および、薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物が本明細書で提供され、該医薬組成物の水溶液または水分散液は、10.0から10.8のpHを有する。

【0006】

<参照による組み込み>

本明細書で言及されるすべての出版物、特許、および、特許出願は、各々の出版物、特許、または、特許出願が、具体的にかつ個別に参照することによって組み込まれると意図されるのと同じ程度まで、参照によって本明細書に組み込まれる。

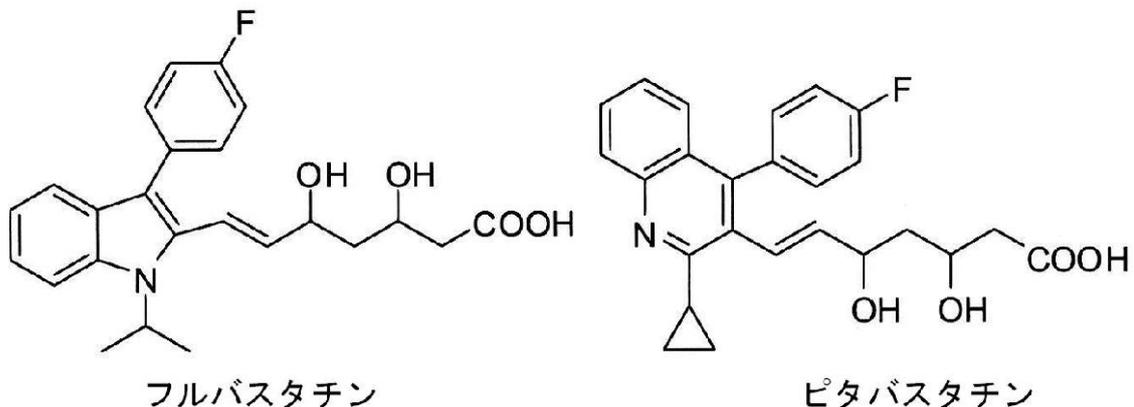
【発明を実施するための形態】

【0007】

式 $R-CH=CH-CH(OH)-CH_2-CH(OH)-CH_2-COOH$ を有する HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、低 pH では不安定だと考えられている。例えば、遊離酸としては安定していないフルバスタチンは、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムのようなアルカリ媒体を用いて、pH 8 以上の製剤へと調剤された（米国特許第 5,356,896 号）。この理由は、ヘプテン酸鎖上での - - ヒドロキシ基の極端な不安定さと二重結合の存在だと考えられるため、中性から酸性の pH で、化合物は容易に分解反応を受ける。しかしながら、高 pH 製剤中のピタバスタチン（ヘプテン酸鎖中に - - ヒドロキシ基を含む）が依然として不安定であるため、ピタバスタチンに関して pH 6.8 ~ 7.8 を備えた安定した製剤が実現化されたことが分かっている（米国特許第 6,465,477 号を参照）。

【0008】

【化1】



【0009】

本発明に従って、それは、ピタバスタチンに関して予想外に安定した高い pH 製剤であることが分かっている。いくつかの実施形態において、本質的に、ピタバスタチンまたはその塩、溶媒またはエステル、約3乃至約20重量%の酸化マグネシウム、および、薬学的に許容可能な担体からなる医薬組成物が提供される。特定の実施形態では、前記医薬組成物の水溶液または水分散液は、10.0 ~ 10.8 の pH を有する。いくつかの実施形態では、該医薬組成物は、L-アルギニン、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、クエン酸二ナトリウム、コハク酸ナトリウム、塩化アンモニウム、および、安息

10

20

30

40

50

香酸ナトリウムなどのpH調節剤を含まない。

【0010】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、賦形剤、崩壊薬、結合剤および潤滑剤からなる群から選択された少なくとも1つの材料をさらに含む。特定の実施形態では、賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール、デンプン、または、その組み合わせを含む。特定の実施形態では、崩壊薬は、デンプングリコール酸ナトリウム、コリドン（登録商標）（kolli don）CL、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、または、その組み合わせを含む。特定の実施形態では、結合剤は、PVP K30のようなポリビニルピロリドンを含む。

【0011】

実施形態によっては、ピタスタチンまたはその塩、溶媒またはエステル、約3乃至約20重量%の酸化マグネシウム、および、薬学的に許容可能な担体からなる医薬組成物が提供され、前記医薬組成物の水溶液または水分散液は、10.0から10.8のpHを有する。特定の実施形態では、該医薬組成物は、賦形剤、崩壊薬、結合剤、および、潤滑剤からなる群から選択された少なくとも1つの材料をさらに含む。特定の実施形態では、賦形剤は、微結晶性セルロース、マンニトール、デンプン、ラクトース、または、その組み合わせを含む。特定の実施形態では、崩壊薬は、デンプングリコール酸ナトリウム、コリドンCL、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、または、その組み合わせを含む。特定の実施形態では、結合剤は、PVP K30のようなポリビニルピロリドンを含む。

【0012】

本発明の医薬組成物は、さまざまな形態の製剤へと調剤され得る。例えば、医薬組成物は、錠剤、果粒剤、散剤、トローチ、カプセル剤、咀嚼錠、フィルムでコーティングされたこれらの製剤、および、それらの糖衣製剤などにも調剤されてもよい。

【0013】

本発明の医薬組成物がそのような経口の固形剤へ調剤される場合、賦形剤、結合剤、崩壊薬および潤滑剤のいずれかをそれに加えることができる。当業者は、所望のまたは適切な賦形剤、結合剤、崩壊薬および/または潤滑剤を容易に認識するであろう。

【0014】

賦形剤は、例えば、ラクトース、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン）、変性トウモロコシデンプン、マンニトール、ラクトース、ソルビトール、木材セルロース、微結晶性セルロース、その組み合わせなどを含む。特定の実施形態では、賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール、デンプン、または、その組み合わせを含む。

【0015】

結合剤は、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、および、これらの部分的な鹸化物（saponificates）を含み、これらは、単独でも、組み合わせても用いることができる。特定の実施形態では、結合剤は、PVP K30のようなポリビニルピロリドンを含む。崩壊薬は、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、ナトリウムカルボキシデンプン（sodium carboxystarch）、カルメロースカルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、コリドンCL、トウモロコシデンプン、部分的に糊化した（alphanized）デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン（Crospovidone XL-10など）、これらの組み合わせなどを含む。特定の実施形態では、崩壊薬は、デンプングリコール酸ナトリウム、コリドンCL、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、または、これらの組み合わせを含む。

【0016】

潤滑剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク、それらの組み合わせなどを含む。

【0017】

10

20

30

40

50

本発明の医薬組成物を構成するピタバスタチンの量は、具体的には定義されない。例えば、ピタバスタチン、その塩、溶媒和物、または、エステル量は、0.01乃至40重量%、0.03~30重量%、0.05~20重量%、0.5~10重量%、0.5~5重量%であってもよく、酸化マグネシウムは、該医薬組成物の水溶液または水分散液が10.0から11.0未満の、10.0から10.8の、または、10.2から10.6のpHを持つのに必要とされる量で、該医薬組成物に加えられてもよい。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、約3~約30重量%の酸化マグネシウム、約3~約20重量%の酸化マグネシウム、または、約5~約15重量%の酸化マグネシウムを含む。

【0018】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、経口使用のために調剤される。いくつかの実施形態では、該医薬組成物は、30~95重量%の量の賦形剤、1~20重量%の量の結合剤、1~30重量%の量の崩壊薬、および、0.5~10重量%の量の潤滑剤を含む。

10

【0019】

いくつかの実施形態では、甘味料、調味料、および、着色剤のような任意の追加成分が本発明の医薬組成物に加えられてもよい。

【0020】

実施形態によっては、

【0021】

特定の薬学および医学用語

20

製剤、組成物、または、成分に関する用語「許容可能な」は、本明細書で使用されるように、処置されている被験体の一般的な健康に対して持続的な悪影響がないことを意味する。

【0022】

用語「担体」は、本明細書で使用されるように、細胞または組織へ化合物を組み込むのを促進する、相対的に無毒な化学化合物または薬剤を指す。

【0023】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者への選択された治療薬の投与を包含することを意味し、同じまたは異なる投与経路によって、あるいは、同じまたは異なる時間に薬剤が投与される処置レジメンを含むように意図されている。

30

【0024】

用語「希釈剤」は、送達前に対象の化合物を希釈するために使用される化学化合物を指す。希釈剤は、より安定した環境を提供できるので、化合物を安定させるために使用され得る。緩衝液中に溶解する塩（これは、pHの制御または維持を提供することもできる）は、限定されないが、リン酸緩衝生理食塩溶液を含む、当技術分野における希釈剤として利用される。

【0025】

用語「有効な量」または「治療上有効な量」は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の1以上の症状をある程度和らげる、投与される十分な量の薬剤または化合物を指す。その結果は、疾患の徴候、症状、または原因が減少および/または軽減され得るか、あるいは、生物系の任意の他の所望の変化をもたらされ得る。例えば、治療上の使用のための「有効な量」は、疾患の症状を臨床的に有意に減少させるために必要とされる、本明細書で開示される化合物を含む組成物の量である。任意の固体における適切な「有効な」量は、用量増加試験などの技術を使用して定められてもよい。

40

【0026】

用語「増強する(enhance)」または「増強すること(enhancing)」は、本明細書で使用されるように、効力または持続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加または延長させることを意味する。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかで、系に対する他の治療薬の

50

効果を増加または延長させる能力を指す。「増強させる有効な量」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

【0027】

用語「医薬組成物」は、化合物（すなわち、本明細書に記載のピタバスタチン）と、崩壊薬、結合剤、潤滑剤、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、および/または、賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、有機体への化合物の投与を促進する。化合物を投与する多くの技術は、当該技術分野に存在し、静脈内投与、経口投与、エアロゾル投与、非経口投与、経眼投与、経肺投与、および、局所投与などを含むが、これらに限定されない。

【0028】

用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物を含む。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳類の分類の任意のメンバーを含んでいる：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、および、他の類人猿およびサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタのような家畜；ウサギ、イヌ、および、ネコのようなペット；ラット、マウスおよびモルモットのようないくつかの哺乳動物などを含む実験動物など。1つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0029】

用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」、および「処置 (treatment)」は、本明細書で使用されるように、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を軽減、緩和、または改善すること、更なる症状を予防すること、疾患または疾病を抑制すること、例えば、疾患または疾病の進行を阻止すること、疾患または疾病を和らげること、疾患または疾病を退行させること、疾患または疾病によって引き起こされる状態を和らげること、または、予防的および/または治療的に疾患または疾病の症状を止めることを含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、経口投与のために調剤される。様々な実施形態において、本明細書に記載の本発明の医薬組成物は、ほんの一例であるが、錠剤、粉剤、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、懸濁剤などを含む、経口剤形で調剤される。

【0031】

特定の実施形態において、経口使用の医薬調製物は、1以上の固体の賦形剤を本明細書に記載されるピタバスタチンと混合し、結果として得られた混合物を任意に粉碎し、および、必要に応じて錠剤または糖衣錠コア (dragée cores) を得るために、適切な助剤を添加した後に、顆粒の混合物を処理することによって、得られる。当業者は、適切な賦形剤、特に、ラクトース、ショ糖、マンニトール、または、ソルビトールを含む糖類などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製剤；あるいは、ポリビニルピロリドン (PVPまたはポビドン) またはリン酸カルシウムなどの他のものを使用してよい。具体的な実施形態において、崩壊剤 (崩壊薬) が任意に加えられる。崩壊剤は、ほんの一例ではあるが、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸あるいはアルギン酸ナトリウムなどのそれらの塩を含む。

【0032】

1つの実施形態において、糖衣錠コアや錠剤などの剤形には、1以上の適切なコーティングが与えられる。具体的な実施形態において、濃縮した糖液は、剤形をコーティングするために用いられる。糖液は、ほんの一例ではあるが、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または、二酸化チタン、ラッカー溶液、および、適切な有機溶媒、または、混合溶媒などのさらなる成分を任意に含む。染料および/または色素は同様に、同定目的のため、コーティングに任意に

10

20

30

40

50

加えられる。さらに、染料および/または色素は、活性な化合物の投与量の異なる組み合わせを特徴づけるため任意に利用される。

【0033】

特定の実施形態において、本明細書に記載される治療上有効な量の本発明の医薬組成物は、他の経口剤形で調剤される。経口剤形は、ゼラチン製の押し出しカプセル剤と、ゼラチン製の密封された軟カプセル剤、および、グリセロールやソルビトールなどの可塑剤を含む。具体的な実施態様において、押し出しカプセル剤は、1またはそれ以上の充填剤と混合した活性成分を含む。充填剤は、ほんの一例ではあるが、ラクトース、デンプンなどの結合剤、および/または、タルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および、任意に安定剤を含む。他の実施形態において、軟カプセル剤は、適切な液体中に溶解または懸濁した1以上の活性な化合物を含む。適切な液体は、ほんの一例ではあるが、1以上の脂肪油、流動パラフィン、または、液体ポリエチレングリコールを含む。加えて、安定剤が任意に加えられる。

10

【0034】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、活性化合物（すなわち、ピタバスタチン）を薬学的に使用できる調製物へと処理するのを容易にする賦形剤および助剤を含む1またはそれ以上の生理的に許容可能な担体を用いて、任意の従来の方法で調剤される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。薬学的に許容可能なあらゆる技術、担体、および、賦形剤は、適切に、かつ、当技術分野で理解されているように、任意に使用される。ピタバスタチンを含む本発明の医薬組成物は、ほんの一例ではあるが、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、湿式粉碎（levigating）、乳化、密封、封入、または、圧縮のプロセスを用いて、従来の方式で生成される。

20

【0035】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、懸濁剤として1またはそれ以上のポリマーを含む水溶性懸濁液へと調剤されてもよい。ポリマーは、セルロースポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性ポリマーと、架橋カルボキシル含有ポリマーなどの非水溶性ポリマーを含む。本明細書中に記載されている特定の医薬組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸/アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、および、デキストランから選択される粘膜付着性ポリマーを含む。

30

【0036】

さらなる他の医薬組成物は、物理的安定性を増強するために、または、他の目的のために、1またはそれ以上の界面活性剤を含む。適切な非イオン性界面活性剤は、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、例えば、ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油、ならびに、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40を含む。

【0037】

特定の実施形態において、薬学的な水性懸濁液組成物は、単回用量用の再密閉できない容器に入れられる。あるいは、複数回用量用の再密閉できる容器が使用され、この場合は、組成物中に防腐剤を含めることが一般的である。

40

【0038】

本明細書に記載される様々な実施形態または選択肢はすべて、任意のおよびすべての変更形態で組み合わせられ得る。以下の実施例は、単に本発明を例証するだけに過ぎず、本発明を制限するための任意の方法では解釈されない。

【0039】

（実施例）

実施例1．典型的なピタバスタチン製剤

ピタバスタチン、酸化マグネシウム、および、賦形剤（例えば、ラクトース）の一部は、適切なミキサーを用いて、2～10分間一緒に混合された。結果として生じる混合物を

50

、 # 1 2 から # 4 0 の大きさの網目スクリーンに通した。微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、および、残りのラクトースが加えられ、その混合物は 2 ~ 1 0 分間混合された。その後、ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）が加えられ、その混合は 1 ~ 3 分間続いた。その後、結果として生じる均一な混合物は、各々、5 m g、1 0 m g、2 0 ~ 4 0 m g のピタバスタチンを含有する錠剤へと圧縮された。水中での錠剤の分散度は、約 1 0 の p H を有していた。

【 0 0 4 0 】

典型的な製剤は以下に示される。

【 0 0 4 1 】

【表 1】

10

製剤	サンプル 41	サンプル 42	サンプル 66
原料	重量パーセント		
ピタバスタチン	1.6	1.6	1.6
マンニトール	49.7	46.5	-
ラクトース	-	-	38.7
微結晶性セルロース	24.8	23.2	38.7
MgO	9.5	14.3	4.7
ポビドン	2.9	2.9	2.9
デンプングリコール酸ナトリウム	-	-	5.7
コリドン（登録商標） CL	-	-	1.9
クロスカルメロースナトリウム	4.8	4.8	-
ステアリン酸マグネシウム	1.9	1.9	1.0
オパドライ（登録商標） II ホワイト	4.8	4.8	4.8

20

30

【 0 0 4 2 】

実施例 2 . 安定性（不純度）試験のための H P L C 条件

ピタバスタチンを含む本発明の製剤の安定性は、H P L C によって分析された。H P L C 条件は以下のとおりである：

【 0 0 4 3 】

40

【表 2】

バッファー	1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム (10 mM, H ₃ PO ₄ で pH 3.0 に調節する)
移動相	バッファー: アセトニトリル = 55:45 (v/v)
カラム	ガードカラム(Hichrom 社, HI-5C18)を備えた Inertsil C8-3 (5 μm; 150x4.6 mm;ジューエルサイエンス株式会社, 日本)
流量	1.0 mL/分
波長	248 nm
カラムの温度	30 °C
注入量	50 μL
実行時間	25 分

10

【0044】

20

希釈．100 mL のメスフラスコに 20 mL の水を加え、その容積になるまでメタノールで希釈する。

【0045】

標準調製物．25 mL のアンバーメスフラスコ (amber volumetric flask) に対して約 25.0 mg のピタバスタチンカルシウムの作業標準を正確に量る。5 mL の水を加えて、1 分間超音波で処理する。約 17 mL のメタノールを加えて、1 分間超音波で処理し、その容積になるまでメタノールで希釈し、混合する。25 mL のアンバーメスフラスコにこの溶液を 0.5 mL 移し、その容積になるまで希釈剤で希釈して (ピタバスタチンカルシウムの 20.0 μg / mL)、混合する。

【0046】

30

系の適合性．ピークへの干渉がないことを確認するために希釈剤を注入する。標準調製物を注入し、手順についての指示通りにピーク反応を記録する：カラム効率は少なくとも 3000 の理論段数である；テーリング係数は多くて 2.0 である；また、5 回の折り返し注入についての相対標準偏差 (RSD) は多くて 2.0 % である。

【0047】

試験調製物．20 の錠剤を無作為に選択し、重さを量り、微粉化する。約 20 mg のピタバスタチンカルシウムと同等の、粉末の正確に重さを量った部分を、100 mL のアンバーメスフラスコに移す。20 mL の水を加え、5 分間超音波で処理し、その後、約 70 mL のメタノールを加えて、10 分間超音波で処理し、その後、フラスコの容積になるまでメタノールで希釈し、そして、混合する。50 mL のアンバーメスフラスコにこの溶液 5 mL を移し、フラスコの容積になるまで希釈剤で希釈して (ピタバスタチンカルシウムの 20.0 μg / mL)、混合する。

40

【0048】

手順．すべてのサンプル試料液はまず、HPLC 分析の前に、0.45 - 1.1 μm ポリプロピレンフィルタを通ってろ過し、ろ液の最初の 1 mL は廃棄する。

【0049】

等量 (50 μL) の希釈剤、標準調製物、および、試験調製物を、クロマトグラフに別々に注入し、ピタバスタチンカルシウムの保持時間の約 2.5 倍のクロマトグラムを記録し、すべてのピークについての反応を測定する。希釈剤から得られたピークに対応する任意のピークは無視する。以下の式によって得られたピタバスタチンカルシウムサンプルの

50

部分における各々の不純度の割合を計算する：

$$\text{不純度 (\%)} = (\text{CS} / \text{CU}) \times (\text{RI} / \text{RS}) \times 100\%$$

CSとCUはそれぞれ標準調製物および試験調製物でのピタバスタチンカルシウムの濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) である；RIは、試験調製物から得られた個々の不純度のピーク反応である；および、RSは、標準調製物から得られた主要なピークからの反応である。

【0050】

実施例3．様々な塩基製剤の安定性試験

いくつかの塩基性錠剤は、実施例1に記載された方法に従って調剤され、75%の相対湿度 (75% RH) の下で55 または40 で安定性試験にさらされた。結果は以下の表でまとめられる。

【0051】

先行技術の結果を確認するために、塩基性条件でのいくつかの製剤 (表1参照)、サンプル-031、サンプル-032、サンプル-033、および、サンプル-038は、先行技術の方法に従って調剤し、75% RHで55 で安定性試験にさらした。安定性試験の結果は表2にまとめられる。

【0052】

【表3】

表1: サンプル031、032、033 および038の組成物

製剤	組成物	pH
サンプル-031	炭酸カルシウム-25%	9.00
サンプル-032	TRIS (トロメタミン)-1%	8.62
サンプル-033	TRIS (トロメタミン)-4%	9.46
サンプル-038	重炭酸ナトリウム-10%	8.38

【0053】

【表4】

表2: 55°C/75% RHでのサンプル031、032、033 および038の安定性試験結果

製剤番号:	不純度 (55°C / 75%RH)		
	期間	個々の最大値 (NMT 0.2%)	全体 (NMT 1.0%)
サンプル-031	2 週間	0.940%	1.624%
サンプル-032	2 週間	0.518%	0.867%
サンプル-033	2 週間	2.533%	2.734%
サンプル-038	2 週間	0.509%	0.772%

【0054】

データは、pH 8.38 ~ 9.0でこれらの組成物 (例えば、カルシウムまたは炭酸ナトリウム、トリス (トロメタミン) のような有機塩基) を備えた製剤が安定していないことを明確に示し、実証している。

【0055】

高いpHの酸化マグネシウム (MgO) を含む本発明の製剤 (表3、サンプル041、042、および、066) は、塩基性のマグネシウム (magnesium base) (すなわち、水酸化マグネシウム) を有する同様のpH特性 (pH 10.46) を示すサンプル044とともに調剤され調査された。pH 7.04の製剤 (例えば、サンプル

10

20

30

40

50

043)を含む別の塩基性のマグネシウムも調剤され、対照として試験された。

【0056】

【表5】

表3：サンプル041、042、043、044、および066の組成物

製剤	組成物	pH
サンプル-041	MgO 10%	10.75
サンプル-042	MgO 15%	10.76
サンプル-043	酸化マグネシウムアルミニウム-10%	7.04
サンプル-044	水酸化マグネシウム-10%	10.46
サンプル-066	MgO 5%	10.35

10

【0057】

先の発見に反して、MgOを含む本発明の製剤は高いpHでも安定していることが予期せず分かった。表4を参照する。例えば、55 / 75% RHでの2週間後に、サンプル041、042および066のそれぞれの最大の不純度はすべて、0.06%未満であった。他方では、サンプル044 (pH 10.46、水酸化マグネシウム)のそれぞれの最大の不純度は、同じ条件下で2週間後に2.7%よりも高かった。

20

【0058】

【表6】

表4：55°C/75% RHでのサンプル041、042、043、044、および066の安定性試験結果

製剤	不純度 (55°C / 75%RH)		
	期間	個々の最大値 (NMT 0.2%)	全体 (NMT 1.0%)
サンプル-041	2週間	0.055%	0.233%
サンプル-042	2週間	0.052%	0.217%
サンプル-043	2週間	2.719%	3.167%
サンプル-044	2週間	0.215%	0.401%
サンプル-066	2週間	0.050%	0.227%

30

【0059】

実施例4．既存の中性製剤と比較した本発明の製剤の安定性試験

典型的な製剤（例えば、サンプル-041、サンプル-042、および、サンプル-066）は、既存の製剤である、75%の相対湿度下で55で6.8-7.8のpHを有するLivalo Tabletと比較して、安定性試験にさらにさらされた。最大2か月間の安定性試験の結果が表5にまとめられる。表6は、安定性試験の結果の対応するHPLC分析を示す。

40

【0060】

【表 7】

表 5 : L i v a l o と比較した典型的な安定性研究

製剤番号 :	不純度 (55°C / 75%RH)		
	期間	個々の最大値 (NMT 0.2%)	全体 (NMT 1.0%)
L i v a l o 錠 (IR00)	2 週間	0.329%	0.624%
サンプル-041	2 ヶ月	0.067%	0.260%
サンプル-042	2 ヶ月	0.063%	0.263%
サンプル-066	2 週間	0.050%	0.227%

10

【 0 0 6 1 】

【表 8】

表 6 : 安定性試験結果の HPLC 分析

サンプル		個々の不純度%				全体の 不純 度%
		約 3.2 分 での RT	約 6.2 分 での RT	約 8.0 分 での RT	約 10.0 分 での RT	
サンプル-041	初期	0.049	0.019	-	0.035	0.156
	55°C/75%RH, 2W	0.055	0.047	0.012	0.031	0.233
	55°C/75%RH, 1 M	0.059	0.037	0.009	0.025	0.200
	55°C/75%RH, 2M	0.067	0.038	-	0.031	0.260
サンプル-042	初期	0.048	0.022	-	0.035	0.159
	55°C/75%RH, 2W	0.052	0.045	0.010	0.029	0.217
	55°C/75%RH, 1 M	0.056	0.037	0.007	0.033	0.189
	55°C/75%RH, 2M	0.063	0.038	-	0.033	0.263
サンプル-066	初期	0.054	0.043	0.012	0.093	0.279
	55°C/75%RH, 1W	0.056	0.079	0.021	0.062	0.305
	55°C/75%RH, 2W	0.050	0.044	0.018	0.039	0.227
参照製剤 L i v a l o 錠	初期	0.000	0.027	0.062	0.049	0.149
	55°C/75%RH, 2W	0.020	0.329	0.153	0.074	0.624

20

30

40

【 0 0 6 2 】

実施例 5 . 本発明の典型的な製剤の安定性試験の結果

M g O を含む本発明の製剤の予想外の利点を確認するために、サンプル F 0 0 5、F 0 0 6 および F 0 0 7 は、同じ組成物 (5 % M g O、ラクトース、微結晶性セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、コリドン C L、ステアリン酸マグネシウム、および、オパドライ (登録商標) I I ホワイトを含む (表 7)) を用いて実施例 1 の手順に従って調剤された。サンプルは、サンプル溶液の対応する 5 % の懸濁液を調製するために水でさらに希釈され、40、75 % の相対湿度における加速条件下で安定性研究にさらされた。結果は表 8 にまとめられる。

【 0 0 6 3 】

50

【表 9】

表 7：サンプル P01B005、P01B006、および P01B007 の pH および組成物

製剤	MgO の組成物	pH
サンプル- P01B005	5% MgO	10.46
サンプル- P01B006	5% MgO	10.54
サンプル- P01B007	5% MgO	10.37

10

【 0 0 6 4 】

【表 10】

表 8：75%相対湿度下における 40 °C での典型的な製剤の安定性研究

条件		40°C / 75% RH					
バッチ番号.		P01B005		P01B006		P01B007	
試験間隔		初期	3 ヶ月	初期	3 ヶ月	初期	3 ヶ月
アッセイ	表示値の 95.0 – 105.0%	97.60%	98.00%	99.00%	97.40%	97.10%	98.30%
純度	個別： NMT 0.20%	0.11%	0.08%	0.03%	0.09%	0.12%	0.10%
	全体の不純度: NMT 1.0%.	0.22%	0.22%	0.07%	0.24%	0.19%	0.28%

20

【 0 0 6 5 】

その研究結果は、本発明の製剤が高 pH 環境下で安定していることを明らかに示し、確認している。

30

【 0 0 6 6 】

本発明の好ましい実施形態が本明細書中で示され記載されているが、このような実施形態はほんの一例として提供されることは当業者には明らかであろう。多くの変更、変化および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者の心に思い浮かぶであろう。当然のことながら、本明細書に記載される発明の実施形態に対する様々な代替物が本発明を実行するために用いられてもよい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

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 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06

(72)発明者 チャン チー - タイ
 台湾 2 4 2 4 2 ニュー・タイペイ・シティー シンチュアン・ディストリクト シンタイ・ロ
 ード レーン 4 7 6 ナンバー . 7 1 2 階

(72)発明者 リン チェ - チン
 台湾 2 3 9 4 2 ニュー・タイペイ・シティー インカー・ディストリクト グオツォン・スト
 リート レーン 6 0 ナンバー . 2 5 階

F ターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC21 DD29 DD38 DD41 DD67 EE16B EE31 EE32B
 EE38 EE38B EE47B FF04 FF05 FF06 FF09 FF36
 4C086 AA01 AA02 BC28 MA03 MA05 MA35 MA52 NA03 ZC33

【外国語明細書】

2013221029000001.pdf