

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 3 月 8 日(08.03.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/029913 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/47 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/069919
- (22) 国際出願日: 2011 年 9 月 1 日(01.09.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-195392 2010 年 9 月 1 日(01.09.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社(KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 荒井 崇行 (ARAI, Takayuki) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 興和株式会社 富士研究所内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT

OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, KR, 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, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: ORAL PREPARATION

(54) 発明の名称: 経口剤

(57) Abstract: Provided is an oral preparation wherein the bitterness of pitavastatin or salt thereof has been suppressed. This oral preparation comprises pitavastatin or salt thereof and at least one magnesium compound selected from magnesium oxide and magnesium hydroxide.

(57) 要約: ピタバスタチン又はその塩由来の苦味が抑制された経口剤を提供する。本発明の経口剤は、ピタバスタチン又はその塩と、酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる 1 種以上のマグネシウム化合物を含有するものである。



WO 2012/029913 A1

明 細 書

発明の名称：経口剤

技術分野

[0001] 本発明は、ピタバスタチン又はその塩由来の苦味の抑制された経口剤に関する。

背景技術

[0002] ピタバスタチンカルシウム（化学名：(+)-monocalcium bis {(3R, 5S, 6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3, 5-dihydroxy-6-heptenoate}）などのピタバスタチン又はその塩は優れたHMG-C o A還元酵素阻害活性を有し、高脂血症治療剤、高コレステロール血症治療剤等の有効成分として有用であることが知られている（特許文献1）。

[0003] しかしながら、ピタバスタチン又はその塩は苦味を有するため、経口剤とした場合における服用感が損なわれやすかった。そのため、ピタバスタチン又はその塩を含有する経口剤における苦味の抑制技術が検討されてきた。

[0004] 係る苦味の抑制技術としては、例えば、ピタバスタチンを含むHMG-C o A還元酵素阻害剤、ゲル化剤、高分子化合物、緩衝剤、甘味剤、基剤及び水からなりpHが7から10であるゲル状経口製剤が報告されている（特許文献2）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開平1-279866号公報

特許文献2：特開2007-22941号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、係る技術はゲル状の製剤に限定され汎用性のあるものではなく、苦味の抑制技術として十分なものではなかった。

[0007] 本発明の課題は、ピタバスタチン又はその塩由来の苦味が抑制された経口

剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、上記課題を解決するため鋭意検討したところ、驚くべきことに、酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる１種以上のマグネシウム化合物が、ピタバスタチン又はその塩由来の苦味の抑制に有効であることを見出し、本発明を完成した。

[0009] 本発明は、以下のとおりである。

〔１〕ピタバスタチン又はその塩と、酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる１種以上のマグネシウム化合物を含有する経口剤。

〔２〕酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる１種以上のマグネシウム化合物を有効成分として含有する、ピタバスタチン又はその塩の苦味抑制剤。

[0010] 〔３〕マグネシウム化合物の合計含有量が、ピタバスタチンカルシウム換算したピタバスタチン又はその塩１質量部に対して、好ましくは３０質量部未満、より好ましくは０．００１～２５質量部、更に好ましくは０．００５～２０質量部、特に好ましくは０．０１～１０質量部である、上記〔１〕又は〔２〕記載の剤。

〔４〕マグネシウム化合物の合計含有量が、当該剤の全質量に対して、好ましくは０．００１～６０質量％、より好ましくは０．０１～４０質量％、更に好ましくは０．０５～２０質量％である、上記〔１〕～〔３〕のいずれかに記載の剤。

[0011] 〔５〕更に、矯味剤を含有する、上記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の剤。

〔６〕矯味剤が、好ましくはテルペン類、より好ましくはメントール、更に好ましくはｌ－メントールである、上記〔５〕記載の剤。

〔７〕矯味剤の含有量が、当該剤の全質量に対して、好ましくは０．００５～２０質量％、より好ましくは０．０１～１５質量％、更に好ましくは０．０２～１０質量％である、上記〔５〕又は〔６〕記載の剤。

[0012]〔８〕更に、甘味料を含有する、上記〔１〕～〔７〕のいずれかに記載の剤。

〔９〕甘味料が、アスパルテーム、ステビア、スクラロース、グリチルリチン酸、ソーマチン、アセスルファムカリウム、サッカリン及びサッカリンナトリウムから選ばれる少なくとも１種である、上記〔８〕記載の剤。

〔１０〕甘味料が、スクラロースである、上記〔８〕記載の剤。

〔１１〕甘味剤の含有量が、当該剤の全質量に対して、好ましくは０．１～３０質量％、より好ましくは０．２～２５質量％、更に好ましくは０．５～２０質量％である、上記〔８〕～〔１０〕のいずれかに記載の剤。

[0013]〔１２〕フェノフィブラート、ユビデカレノン及びグルタチオンを含有しないものである、上記〔１〕～〔１１〕のいずれかに記載の剤。

〔１３〕ピタバスタチン又はその塩を、当該剤の全質量に対して、ピタバスタチンカルシウム換算で、好ましくは０．０１～３０質量％、より好ましくは０．０５～２０質量％、更に好ましくは０．１～１５質量％含有する、上記〔１〕、〔３〕～〔１２〕のいずれかに記載の剤。

〔１４〕ピタバスタチン又はその塩を、１日あたり、ピタバスタチンカルシウム換算で、好ましくは０．１～１６ｍｇ、より好ましくは０．５～８ｍｇ、更に好ましくは１～４ｍｇ服用できるものである、上記〔１〕、〔３〕～〔１３〕のいずれかに記載の剤。

[0014]〔１５〕口腔内崩壊型の製剤である、上記〔１〕、〔３〕～〔１４〕のいずれかに記載の剤。

〔１６〕口腔内崩壊型の製剤が口腔内崩壊型錠剤又は口腔内崩壊型フィルム剤である、上記〔１５〕記載の剤。

〔１７〕口腔内崩壊型フィルム剤が、ピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物と、所望により矯味剤及び甘味剤から選ばれる少なくとも１種を含有する薬物含有層の両面に、矯味剤を含有しない薬物非含有層を有するものである、上記〔１６〕記載の剤。

〔１８〕口腔内での崩壊時間が、好ましくは９０秒以内、より好ましくは６

0秒以内、更に好ましくは30秒以内である、上記〔15〕～〔17〕のいずれかに記載の剤。

[0015] 〔19〕ピタバスタチン又はその塩に、酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる1種以上のマグネシウム化合物を含有せしめる、ピタバスタチン又はその塩の苦味抑制方法。

〔20〕ピタバスタチン又はその塩を含有する経口剤の苦味抑制方法であって、ピタバスタチン又はその塩に酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる1種以上のマグネシウム化合物を含有せしめる工程を含む苦味抑制方法。

〔21〕ピタバスタチン又はその塩の苦味が抑制された経口剤の製造方法であって、ピタバスタチン又はその塩に酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる1種以上のマグネシウム化合物を含有せしめる工程を含む製造方法。

[0016] 〔22〕マグネシウム化合物の合計含有量が、ピタバスタチンカルシウム換算したピタバスタチン又はその塩1質量部に対して、好ましくは30質量部未満、より好ましくは0.001～25質量部、更に好ましくは0.005～20質量部、特に好ましくは0.01～10質量部である、上記〔19〕～〔21〕のいずれかに記載の方法。

[0017] 〔23〕更に、矯味剤を含有する、上記〔19〕～〔22〕のいずれかに記載の方法。

〔24〕矯味剤が、好ましくはテルペン類、より好ましくはメントール、更に好ましくは1-メントールである、上記〔23〕記載の方法。

〔25〕矯味剤の含有量が、当該剤の全質量に対して、好ましくは0.005～20質量%、より好ましくは0.01～15質量%、更に好ましくは0.02～10質量%である、上記〔23〕又は〔24〕記載の方法。

[0018] 〔26〕更に、甘味料を含有する、上記〔19〕～〔25〕のいずれかに記載の方法。

〔27〕甘味料が、アスパルテーム、ステビア、スクラロース、グリチルリ

チン酸、ソーマチン、アセスルファムカリウム、サッカリン及びサッカリンナトリウムから選ばれる少なくとも１種である、上記〔２６〕記載の方法。

〔２８〕甘味料が、スクラロースである、上記〔２６〕記載の方法。

〔２９〕甘味剤の含有量が、当該剤の全質量に対して、好ましくは０．１～３０質量％、より好ましくは０．２～２５質量％、更に好ましくは０．５～２０質量％である、上記〔２６〕～〔２８〕のいずれかに記載の方法。

[0019] 〔３０〕ピタバスタチン又はその塩の苦味を抑制するための、酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる１種以上のマグネシウム化合物の使用。

〔３１〕マグネシウム化合物の合計使用量が、ピタバスタチンカルシウム換算したピタバスタチン又はその塩１質量部に対して、好ましくは３０質量部未満、より好ましくは０．００１～２５質量部、更に好ましくは０．００５～２０質量部、特に好ましくは０．０１～１０質量部である、上記〔３０〕記載の使用。

[0020] 〔３２〕更に、矯味剤を使用する、上記〔３０〕又は〔３１〕記載の使用。

〔３３〕矯味剤が、好ましくはテルペン類、より好ましくはメントール、更に好ましくはｌ－メントールである、上記〔３２〕記載の使用。

〔３４〕矯味剤の使用量が、当該剤の全質量に対して、好ましくは０．００５～２０質量％、より好ましくは０．０１～１５質量％、更に好ましくは０．０２～１０質量％である、上記〔３２〕又は〔３３〕記載の使用。

[0021] 〔３５〕更に、甘味料を使用する、上記〔３０〕～〔３４〕のいずれかに記載の使用。

〔３６〕甘味料が、アスパルテーム、ステビア、スクラロース、グリチルリチン酸、ソーマチン、アセスルファムカリウム、サッカリン及びサッカリンナトリウムから選ばれる少なくとも１種である、上記〔３５〕記載の使用。

〔３７〕甘味料が、スクラロースである、上記〔３５〕記載の使用。

〔３８〕甘味剤の使用量が、当該剤の全質量に対して、好ましくは０．１～３０質量％、より好ましくは０．２～２５質量％、更に好ましくは０．５～

20質量%である、上記〔35〕～〔37〕のいずれかに記載の使用。

発明の効果

[0022] 本発明の経口剤は、ピタバスタチン又はその塩由来の苦味が十分に抑制されており、服用感が良好であるため、服用コンプライアンスの高い医薬品として有用である。特に、本発明の経口剤が口腔内崩壊型の製剤である場合、当該製剤を口腔内にて崩壊させた場合のピタバスタチン又はその塩由来の苦味が十分に抑制されており、しかも水無しで服用が可能のため、服用コンプライアンスの高い医薬品として極めて有用である。

また、本発明の経口剤は、ピタバスタチン又はその塩に、酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる1種以上のマグネシウム化合物を含有せしめることによって容易に製造することができる。

発明を実施するための形態

[0023] 本発明において「ピタバスタチン又はその塩」には、ピタバスタチンそのもののほか、ピタバスタチンの薬学上許容される塩（ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；フェネチルアミン塩等の有機アミン塩；アンモニウム塩等）、更にはピタバスタチン又はその薬学上許容される塩と、水又はアルコール等との溶媒和物も含まれる。本発明においては、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。

これらの中でも、ピタバスタチンカルシウム（化学名：(+)-monocalcium bis {(3R, 5S, 6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate}）が好ましい。

ピタバスタチン又はその塩は公知の化合物であり、例えば、特開平1-279866号公報、米国特許第5854259号明細書、米国特許第5856336号明細書等に記載の方法により製造することができる。なお、これらの文献の記載は、全て本明細書に引用するものとする。

[0024] 本発明の経口剤におけるピタバスタチン又はその塩の含有量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜決定することができるが

、例えば、ピタバスタチン又はその塩を、1日あたり、ピタバスタチンカルシウム換算で0.1～16mg、更に0.5～8mg、特に1～4mg服用できるものが好ましい。

本発明においては、ピタバスタチン又はその塩を、経口剤の全質量に対して、ピタバスタチンカルシウム換算で0.01～30質量%含有する製剤が好ましく、0.05～20質量%含有する製剤がより好ましく、0.1～15質量%含有する製剤が特に好ましい。

[0025] 本発明の経口剤は、酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる1種以上のマグネシウム化合物を含有せしめることにより、ピタバスタチン又はその塩由来の苦味を抑制することを一つの特徴とする。本発明においては、酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムを単独で用いてもよく、両者を組み合わせて用いてもよい。

本発明において「酸化マグネシウム」の粒子径や比容等は特に限定されず、重質酸化マグネシウムであっても軽質酸化マグネシウムであってもよい。本発明においては、第十五改正 日本薬局方に記載の酸化マグネシウムが好ましい。酸化マグネシウムは、公知の方法により製造したものを用いても、市販品を用いてもよい。更に、当該市販品としては、他の化合物との混合物として市販されているものを用いてもよい。酸化マグネシウムの市販品として、具体的には、協和化学工業製の酸化マグネシウム、協和化学工業製のアルカマックなどが挙げられる。

本発明において「水酸化マグネシウム」の粒子径や比容等は特に限定されない。本発明においては、日本薬局方外医薬品規格2002に記載の水酸化マグネシウムが好ましい。水酸化マグネシウムは、公知の方法により製造したものを用いても、市販品を用いてもよい。更に、当該市販品としては、他の化合物との混合物として市販されているものを用いてもよい。当該市販品として、具体的には、協和化学工業製の水酸化マグネシウムなどが挙げられる。

[0026] 本発明の経口剤におけるマグネシウム化合物の含有量は特に限定されず、

苦味強度に応じて適宜決定することができるが、苦味抑制の観点から、経口剤の全質量に対してマグネシウム化合物を合計で0.001～60質量%含有することが好ましく、0.01～40質量%含有することがより好ましく、0.05～20質量%含有することが特に好ましい。

[0027] 本発明の経口剤におけるピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物の含有質量比率は特に限定されず、苦味強度に応じて適宜決定することができるが、苦味抑制の観点から、ピタバスタチンカルシウム換算したピタバスタチン又はその塩の合計1質量部に対して、マグネシウム化合物を合計で30質量部未満、更に0.001～25質量部、殊更0.005～20質量部、特に0.01～10質量部含有することが好ましい。

[0028] 本発明の経口剤は、更に矯味剤を含有することが好ましい。これにより、ピタバスタチン又はその塩由来の苦味をより一層抑制することができる。

[0029] 矯味剤としては、例えば、リモネン、ピネン、カンフェン、サイメン、シネオール、シトロネロール、ゲラニオール、ネロール、リナロール、メントール、テルピネオール、ロジノール、ボルネオール、イソボルネオール、メントン、カンフル、オイゲノール、シンゼイラノールなどのテルペン；トウヒ油、オレンジ油、ハッカ油、樟脳白油、ユーカリ油、テレピン油、レモン油、ショウキョウ油、チョウジ油、ケイヒ油、ラベンダー油、ウイキョウ油、カミツレ油、シソ油、スペアミント油などのテルペンを含有する精油（以下、テルペン及びテルペンを含有する精油をまとめて「テルペン類」と称する。）；アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸及びこれらの塩などの酸味剤などが挙げられる。これらは1種又は2種以上を組み合わせる使用することができる。中でも、テルペン類が好ましく、メントールがより好ましく、1-メントールが特に好ましい。なお、本発明の経口剤における矯味剤の含有量は特に限定されないが、苦味抑制の観点から、経口剤の全質量に対して0.005～20質量%、更に0.01～15質量%、特に0.02～10質量%であることが好ましい。

[0030] 本発明の経口剤は、更に甘味剤を含有することが好ましい。これにより、

ピタバスタチン又はその塩由来の苦味をより一層抑制することができる。

[0031] 甘味剤としては、例えば、アスパルテーム、ステビア、スクラロース、グリチルリチン酸、ソーマチン、アセスルファムカリウム、サッカリン、サッカリンナトリウムなどが挙げられ、これらは1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。中でも、スクラロースが好ましい。なお、本発明の経口剤における甘味剤の含有量は特に限定されないが、苦味抑制の観点から、経口剤の全質量に対して0.1～30質量%、更に0.2～25質量%、特に0.5～20質量%であることが好ましい。

[0032] 本発明においては、マグネシウム化合物のみならず、矯味剤を少なくとも含有することが好ましく、矯味剤及び甘味剤を含有することが特に好ましい。矯味剤及び甘味剤の好適な組み合わせとしては、テルペン類（とりわけリモネン）と、スクラロースが挙げられる。

[0033] 本発明の経口剤は、剤形に応じて、当該技術分野において通常用いられている添加剤を含有していてもよい。当該添加剤としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、可塑剤、フィルム形成剤、難水溶性高分子物質、抗酸化剤、pH調整剤、界面活性剤、安定化剤、香料、流動化剤、液状媒体などが挙げられる。これらは1種又は2種以上を適宜組み合わせて使用することが可能である。なお、各添加剤の使用量は本発明の目的を妨げない範囲内で適宜決定することができる。なお、本発明の経口剤としては、フェノフィブラート、ユビデカレノン及びグルタチオンを含有しないものが好ましい。

[0034] 賦形剤としては、例えば、酸化チタン、ケイ酸アルミニウム、二酸化ケイ素、無水硫酸ナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、塩化ナトリウム、含水無晶形酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、重質無水ケイ酸、硫酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム等の無機系賦形剤；アメ粉、デンプン（コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン等）、果糖、カラメル、カンテン、

キシリトール、パラフィン、結晶セルロース、ショ糖、果糖、麦芽糖、乳糖、白糖、ブドウ糖、プルラン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、マルチトール、還元麦芽糖水アメ、粉末還元麦芽糖水アメ、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、ラクチトール、トレハロース、還元パラチノース、マルトース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、クエン酸カルシウム等の有機系賦形剤等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等のスーパー崩壊剤やカルメロース、カルメロースカルシウム、デンプン、ショ糖脂肪酸エステル、ゼラチン、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、デヒドロ酢酸及びその塩、ポビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等が挙げられる。

[0035] 結合剤としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルメロースナトリウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、デキストリン、部分アルファー化デンプン、プルラン、アラビアゴム、カンテン、ゼラチン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、ポビドン、ポリビニルアルコール、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。

[0036] 着色剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、褐色酸化鉄、カラメル、黒酸化鉄、酸化チタン、三二酸化鉄、タール色素、アルミニウムレーキ色素、銅クロロフィリンナトリウム等が挙げられる。

可塑剤としては、例えば、グリセリン、ゴマ油、ソルビトール、ヒマシ油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート80（ポリオキシエチレン(20)ソルビタンオレイン酸

エステル)、ポリエチレングリコール〔例えば、マクロゴール400(オキシエチレン単位の重合度 n が7~9、以下、「 n 」は重合度を示す)、マクロゴール600(n が11~13)、マクロゴール1500(n が5~6と、 n が28~36との等量混合物)、マクロゴール4000(n が59~84)、マクロゴール6000(n が165~210)]等が挙げられる。可塑剤としては、これらから選ばれる1種又は2種以上の組み合わせが好ましく、グリセリン、プロピレングリコール及びマクロゴール400からなる群より選ばれる1種以上がより好ましい。

[0037] フィルム形成剤としては、フィルム形成能を有する限り、その種類は特に限定されるものではない。具体的には、メチルセルロース、エチルセルロースなどのアルキルセルロース；アルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸又はその塩；カラギーナン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロースなどのカルボキシアルキルセルロース；キサンタンガム；ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)などのヒドロキシアルキルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどのヒドロキシアルキルセルロースフタレート；プルラン；ポリ酢酸ビニル；ポリ酢酸ビニルフタレート；ポリビニルアルコール；ポリビニルピロリドン等が挙げられ、これらから選ばれる1種又は2種以上の組み合わせが好ましい。

[0038] 難水溶性高分子物質としては、例えば、カルボキシビニルポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エリスルビン酸、酢酸トコフェロール、ジブチルヒドロキシルエン、天然ビタミンE、トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール等が挙げられる。

[0039] 本発明において「経口剤」とは、経口投与される製剤を意味し、その具体

的な形態（剤形）は特に限定されるものではない。例えば、固形状、半固形状及び液状のいずれの形態であってもよく、医薬品において通常利用される形態とすることができる。具体的には、錠剤（チュアブル錠、発泡錠、口腔内崩壊錠などを含む）、フィルム剤、トローチ剤、ドロップ剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、丸剤、ドライシロップ剤などの固形製剤；舐剤、チューインガム剤、ゼリー剤、ゼリー状ドロップ剤、ホイップ剤などの半固形製剤；シロップ剤、ドリンク剤、懸濁剤、酒精剤、液剤などの液状製剤などの、日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方等に記載の剤形とすることができる。

[0040] 本発明の経口剤の剤形としては、口腔内崩壊型の製剤が好ましく、口腔内崩壊型の固形製剤がより好ましく、口腔内崩壊型錠剤又は口腔内崩壊型フィルム剤が特に好ましい。口腔内崩壊型の製剤は、口腔内で短時間に崩壊させることによって服用するものであり、服用時に製剤を口腔内で完全に崩壊させることによりピタバスタチン又はその塩が直接舌に接触することとなるため苦味による服用感の悪さが特に大きな問題となるところ、後記試験例 1 に具体的に開示されているとおり、本発明によれば、経口剤の剤形が口腔内崩壊型の製剤である場合において、苦味の抑制作用が有効に発揮されることが明らかとなった。

なお、本発明において、口腔内崩壊型の製剤の、口腔内での崩壊時間（健康人の口腔内の唾液で製剤が完全に崩壊するまでの時間）は特に限定されず、製剤の剤形、大きさなどによって異なるが、例えば、好ましくは 90 秒以内、より好ましくは 60 秒以内、特に好ましくは 30 秒以内である。

[0041] 本発明の経口剤は、上記剤形に応じて、日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方等に記載の公知の方法により、製造することができる。

例えば、本発明の好適な一剤形である口腔内崩壊型錠剤（以下、「OD 錠」と称する。）の場合、ピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物と、所望により、矯味剤及び甘味剤から選ばれる 1 以上と添加剤等を用いて、直接圧縮成形する方法；ピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物とを混合し、板状圧縮成形又はスラッグ錠に圧縮成形した後、粉碎し、所

望により、矯味剤及び甘味剤から選ばれる１以上と添加剤等を混合し、乾燥状態の混合物を圧縮成形する方法；ピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物と、所望により、矯味剤及び甘味剤から選ばれる１以上と添加剤等を混合後、適当な方法で造粒し、乾燥状態の混合物を圧縮成形する方法等が挙げられる。

[0042] また、ピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物を含有する懸濁液や溶液をブリスターポケット等の鑄型に充填し、凍結乾燥し、乾燥凝固してＯＤ錠を製造する方法が挙げられる。前記懸濁液や溶液には、更にゼラチン、デキストラン、アルギン酸やアルギン酸の塩、糖アルコール（エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール等）、グリシン等を含有せしめることができる。

[0043] 更に、ピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物と、糖類及び／又は糖アルコールを含有する混合物を水やアルコール水溶液等で湿潤して低圧で成形する方法、いわゆる湿式打錠することによりＯＤ錠を製造する方法が挙げられる。

また更に、ピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物と、結晶セルロース等のセルロース系化合物と、アクリル酸系化合物やゼラチン等の易成形性の添加剤や微細化した添加剤等と、所望により、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等のスーパー崩壊剤を用いて、乾式打錠することによりＯＤ錠を製造する方法が挙げられる。

[0044] また、乳糖水和物、マンニトール、ブドウ糖水和物、白糖やキシリトール等の成形性の低い糖類及びマルトース、マルチトール、ソルビトールや、乳糖果糖等のオリゴ糖等の成形性の高い糖類を用いて造粒物を製し、次いで造粒物を打錠する方法が挙げられる。なお、当該方法においては、ピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物は前記造粒物中に含有せしめてもよいし、造粒物を製した後に混合してもよいが、前記造粒物中に含有せしめたものが好ましい。

[0045] さらに、ピタバスタチン又はその塩や他の添加剤の融点や分解点よりも低い、キシリトール、トレハロース、マルトース、ソルビトール、エリスリトール、グルコース、マルチトール、マンニトール、白糖、乳糖水和物等の相対的低融点糖類を用いて、ピタバスタチン又はその塩や他の添加剤との溶融固化物を製造し、次いで溶融固化物を打錠してOD錠を製造する方法が挙げられる。当該方法においては、ピタバスタチン又はその塩は前記溶融固化物中に含有せしめてもよいし、溶融固化物を製した後に混合してもよいが、溶融固化物中に含有せしめたものが好ましい。

[0046] 本発明のOD錠において用いられる賦形剤や崩壊剤等の添加剤の含有量は特に限定されないが、本発明のOD錠の全質量に対して、賦形剤は20～95質量%、更に30～90質量%、特に35～85質量%含有することが好ましい。また、崩壊剤は、本発明のOD錠の全質量に対して、0.5～25質量%、更に1～20質量%、特に2～15質量%含有することが好ましい。

[0047] 本発明の好適な他の剤形である口腔内崩壊型フィルム剤（以下、単に「フィルム剤」と称する。）は、公知の方法により適宜製造できる。

具体的には、プラスチックフィルム、台紙等の保持基材の上に、ピタバスタチン又はその塩、マグネシウム化合物、所望により、矯味剤及び甘味剤から選ばれる1以上と添加剤を配合した懸濁液を塗布、噴霧等した後、これを乾燥させることにより製造することができる。なお、懸濁液における溶媒としては、水、アルコール（エタノール等）及びそれらの混液などが挙げられる。

また、本発明のフィルム剤は、複数の層を積層した多層型のフィルム（multi-layer film）剤であってもよく、複数の層のうち少なくとも一層にピタバスタチン又はその塩とマグネシウム化合物を含有していればよい。さらに、ピタバスタチン又はその塩とマグネシウム化合物はそれぞれ異なる層に含有していてもよいが、苦味抑制の観点から、ピタバスタチン又はその塩とマグネシウム化合物は同一の層に含有することが好ましい。なお、多層型のフィ

ルム剤を製造する場合においては、例えば、保持基材の上に複数の層を別々に形成した後、各層を圧着することにより積層して製造してもよいし、懸濁液の塗布・噴霧、乾燥を順次繰り返すことにより積層して製造してもよい。

[0048] 本発明のフィルム剤において用いられるフィルム形成剤や可塑剤等の添加剤の含有量は特に限定されないが、本発明のフィルム剤の全質量に対して、フィルム形成剤は25～95質量%、更に30～80質量%、特に35～65質量%含有することが好ましい。また、可塑剤は、本発明のフィルム剤の全質量に対して、1～25質量%、更に3～20質量%、特に5～15質量%含有することが好ましい。

[0049] 本発明のフィルム剤としては、ピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物と、所望により矯味剤及び甘味料から選ばれる少なくとも1種を含有する薬物含有層の両面に、矯味剤を含有しない薬物非含有層を有するフィルム剤であることが好ましい。後記試験例2に具体的に開示されているとおり、このような構成を有するフィルム剤とすることにより、顕著な苦味の抑制効果が認められることが見出された。

[0050] 本発明の経口剤は、ピタバスタチン又はその塩を含有することから、例えば、高脂血症治療剤、高コレステロール血症治療剤、家族性高コレステロール血症治療剤などとして利用できる。

実施例

[0051] 以下に、実施例等により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施例等に何ら限定されるものではない。

[0052] 〔実施例1〕

水12gと無水エタノール28gを混合し、これにスクラロース2g、l-メントール0.15g及びピタバスタチンカルシウム1gを溶解し、更に酸化マグネシウム1gを分散した。この液にヒプロメロース15.85gを溶解し、フィルム調製液を得た。

PET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム上にフィルム調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積2.8cm²あたりの質量が10mg

の層を形成し、中間製品 1 を得た。

中間製品 1 を 2 式準備し、層同士が対向するように貼り合わせ圧着し、片側の P E T フィルムを剥離し、中間製品 2 とした。中間製品 2 を 2 式準備し、層同士が対向するように貼り合わせ圧着し、中間製品 3 を得た。

中間製品 3 を面積 2. 8 c m²に裁断し、P E T フィルムを剥離して、実施例 1 のフィルム剤を得た。

[0053] [比較例 1]

酸化マグネシウムの代わりにヒプロメロースを配合したほかは実施例 1 と同様の方法により、比較例 1 のフィルム剤を得た。

[0054] [試験例 1] 苦味抑制試験

実施例 1 及び比較例 1 のフィルム剤について、6 名のパネラーにより官能試験を実施し、服用感（苦味）を評価した。

苦味の評価は、フィルム剤をパネラーの口腔内において唾液により完全に崩壊させた際の服用感につき、全く苦味を感じない場合を 1 0 点、耐え難い苦味を感じる場合を 0 点とするビジュアルアナログスケール法により実施した。

官能試験結果（各フィルム剤における 6 名のパネラーによる評価の平均点数）を、各フィルム剤の組成（フィルム剤 1 枚当りの成分量（m g））とともに表 1 に示す。

[0055] [表 1]

	実施例 1	比較例 1
ピタバスタチンカルシウム	2. 0	2. 0
ヒプロメロース	3 1. 7	3 3. 7
スクラロース	4. 0	4. 0
1-メントール	0. 3	0. 3
酸化マグネシウム	2. 0	—
官能試験結果（平均点数）	8. 0	5. 2

[0056] 表 1 に示す試験結果より、苦味を有するピタバスタチンカルシウムに加えて更に酸化マグネシウムを含有する実施例 1 のフィルム剤においては、酸化マグネシウムを含有しない比較例 1 のフィルム剤と比較して、口腔内で崩壊させた際の苦味が顕著に抑制されていることが明らかとなった。

[0057] 以上の試験結果より、マグネシウム化合物が、ピタバスタチン又はその塩の苦味を抑制する作用を有することが明らかとなった。

[0058] [実施例 2]

水 480 g と無水エタノール 480 g を混合し、これにマクロゴール 30 g、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 120 g 及びトレハロース 30 g を溶解し、更に酸化チタン 30 g 及び三二酸化鉄 3 g を分散した。この液にヒプロメロース 240 g を溶解し、薬物非含有層調製液を得た。

水 600 g と無水エタノール 600 g を混合し、これにマクロゴール 30 g、塩化カルシウム 二水和物 60 g、スクラロース 30 g 及び l-メントール 15 g を溶解し、更にピタバスタチンカルシウム 60 g 及び酸化マグネシウム 30 g を分散した。この液にヒドロキシプロピルセルロース 300 g を溶解し、薬物含有層調製液を得た。

PET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム上に薬物非含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm^2 あたりの質量が 7.55 mg の薬物非含有層を形成した。薬物非含有層の上方に薬物含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm^2 あたりの質量が 8.75 mg の薬物含有層を形成し、中間製品 1 を得た。

中間製品 1 を 2 式作成し、薬物含有層同士が対向するように貼り合わせ圧着し、2 つの PET フィルムの間に、薬物非含有層、薬物含有層、薬物非含有層が順次積層された中間製品 2 を得た。

中間製品 2 を面積 2.8 cm^2 に裁断し、PET フィルムを剥離して、実施例 3 のフィルム剤を得た。

[0059] [試験例 2] 苦味抑制試験

実施例 2 のフィルム剤について、5 名のパネラーにより官能試験を実施し

、服用感（苦味）を評価した。

苦味の評価は、フィルム剤をパネラーの口腔内において唾液により完全に崩壊させた際の服用感につき、以下の評価基準に従いスコア化することにより実施した。

「苦味がほとんど気にならない」：2点

「苦味がやや気になる」：1点

「苦味が気になり、不味である」：0点

官能試験結果（フィルム剤における5名のパネラーによる評価の合計点数）を、各フィルム剤の組成（フィルム剤1枚当りの成分量（mg））とともに表2に示す。

[0060] [表2]

		実施例 2
薬物非含有層	ヒプロメロース	8
	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE	4
	酸化チタン	1
	三二酸化鉄	0.1
	マクロゴール	1
	トレハロース	1
薬物含有層	ピタバスタチンカルシウム	2
	ヒドロキシプロピルセルロース	10
	スクラロース	1
	l-メントール	0.5
	マクロゴール	1
	酸化マグネシウム	1
	塩化カルシウム 二水和物	2
官能試験結果（合計点数）		10点／10点

[0061] 表2に示す試験結果より、苦味を有するピタバスタチンカルシウムを酸化マグネシウム、メントールとともに含有させた薬物含有層を、メントールを含有しない薬物非含有層で挟み込んだ形態の本発明のフィルム剤（実施例2

) は、ピタバスタチンカルシウムの苦味が抑制された、服用し易いフィルム剤であることが確認された。

[0062] 以上の試験結果から、苦味を有するピタバスタチン又はその塩と、マグネシウム化合物と、テルペン類を含有する薬物含有層の両面に、テルペン類を含有しない薬物非含有層を有するフィルム剤は、ピタバスタチン又はその塩由来の苦味が抑制されているため、服用時における不快感が緩和されることが明らかとなった。

[0063] [製造例 1]

D-マンニトール 525.6 質量部と結晶セルロース 201.6 質量部の混合物に、ピタバスタチンカルシウム 72 質量部、ヒプロメロース 74 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 108 質量部、アスパルテーム 70 質量部、塩化カルシウム 二水和物 72 質量部及び酸化マグネシウム 144 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液を噴霧し、造粒して、造粒物を得る。

造粒物に、ヒプロメロース 72 質量部、黄色三二酸化鉄 36 質量部及び酸化チタン 266.4 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液のコーティング液を噴霧してコーティング顆粒を得る。

コーティング顆粒 456 質量部、D-マンニトール 400 質量部、キシリトール 30 質量部、結晶セルロース 550 質量部、クロスカルメロースナトリウム 129 質量部、無水リン酸水素カルシウム 25 質量部及びヨーグルトミクロン 2 質量部を混合し、さらにステアリン酸カルシウム 8 質量部を混合し、ロータリー式打錠機にて打錠することにより、直径 8 mm、質量 160 mg の口腔内崩壊型の錠剤を得ることができる。

[0064] [製造例 2]

D-マンニトール 525.6 質量部、結晶セルロース 201.6 質量部及びピタバスタチンカルシウム 72 質量部の混合物に、ヒプロメロース 59.6 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 108 質量部、アスパルテーム 70 質量部、メントール 14.4 質量部、塩化カルシウム

二水和物 7.2 質量部及び酸化マグネシウム 14.4 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液を噴霧し、造粒して、造粒物を得る。

造粒物に、ヒプロメロース 7.2 質量部、黄色三二酸化鉄 3.6 質量部及び酸化チタン 26.6.4 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液のコーティング液を噴霧して、コーティング顆粒を得る。

コーティング顆粒 45.6 質量部、D-マンニトール 40.0 質量部、キシリトール 3.0 質量部、結晶セルロース 55.0 質量部、クロスポビドン 12.9 質量部、無水リン酸水素カルシウム 2.5 質量部及びヨーグルトミクロン 2 質量部を混合し、さらにステアリン酸カルシウム 8 質量部を混合し、ロータリー式打錠機にて打錠することにより、直径 8 mm、質量 160 mg の口腔内崩壊型の錠剤を得ることができる。

[0065] [製造例 3]

D-マンニトール 52.5.6 質量部とクロスポビドン 201.6 質量部の混合物に、ピタバスタチンカルシウム 7.2 質量部、ヒプロメロース 8.6.4 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 10.8 質量部、スクラロース 7.2 質量部、l-メントール 14.4 質量部、塩化カルシウム 二水和物 7.2 質量部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 43.2 質量部及び酸化マグネシウム 7.2 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液を噴霧し、造粒して、造粒物を得る。

造粒物に、ヒプロメロース 7.2 質量部、黄色三二酸化鉄 3.6 質量部及び酸化チタン 26.6.4 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液のコーティング液を噴霧して、コーティング顆粒を得る。

コーティング顆粒 45.6 質量部、D-マンニトール 40.0 質量部、キシリトール 3.0 質量部、結晶セルロース 55.0 質量部、クロスポビドン 12.9 質量部、無水リン酸水素カルシウム 2.5 質量部及びヨーグルトミクロン 2 質量部を混合し、さらにステアリン酸カルシウム 8 質量部を混合し、ロータリー式打錠機にて打錠することにより、直径 8 mm、質量 160 mg の口腔内崩壊型の錠剤を得ることができる。

[0066] [製造例 4]

D-マンニトール 525.6 質量部とクロスポビドン 201.6 質量部の混合物に、ピタバスタチンカルシウム 72 質量部、ヒプロメロース 86.4 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 108 質量部、スクラロース 72 質量部、l-メントール 14.4 質量部、塩化カルシウム 二水和物 72 質量部及び酸化マグネシウム 115.2 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液を噴霧し、造粒して、造粒物を得る。

造粒物に、ヒプロメロース 72 質量部、黄色三二酸化鉄 36 質量部及び酸化チタン 266.4 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液のコーティング液を噴霧して、コーティング顆粒を得る。

コーティング顆粒 228 質量部、D-マンニトール 370 質量部、キシリトール 28 質量部、結晶セルロース 440 質量部、クロスポビドン 105 質量部、無水リン酸水素カルシウム 22 質量部及びヨーグルトミクロン 1 質量部を混合し、さらにステアリン酸カルシウム 6 質量部を混合し、ロータリー式打錠機にて打錠することにより、直径 7 mm、質量 120 mg の口腔内崩壊型の錠剤を得ることができる。

[0067] [製造例 5]

D-マンニトール 525.6 質量部とクロスポビドン 201.6 質量部の混合物に、ピタバスタチンカルシウム 72 質量部、ヒプロメロース 86.4 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 108 質量部、スクラロース 72 質量部、l-メントール 14.4 質量部、塩化カルシウム 二水和物 72 質量部及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 43.2 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液を噴霧し、造粒して、造粒物を得る。

造粒物に、ヒプロメロース 72 質量部、黄色三二酸化鉄 36 質量部、酸化チタン 266.4 質量部及び酸化マグネシウム 72 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液のコーティング液を噴霧して、コーティング顆粒を得る。

コーティング顆粒 456 質量部、D-マンニトール 400 質量部、キシリ

トール 30 質量部、結晶セルロース 550 質量部、クロスポビドン 129 質量部、無水リン酸水素カルシウム 25 質量部及びヨーグルトミクロン 2 質量部を混合し、さらにステアリン酸カルシウム 8 質量部を混合し、ロータリー式打錠機にて打錠することにより、直径 8 mm、質量 160 mg の口腔内崩壊型の錠剤を得ることができる。

[0068] [製造例 6]

D-マンニトール 525.6 質量部とクロスポビドン 201.6 質量部の混合物に、ピタバスタチンカルシウム 72 質量部、ヒプロメロース 86.4 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 108 質量部、スクラロース 72 質量部、メントール 14.4 質量部、塩化カルシウム 二水和物 72 質量部及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 115.2 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液を噴霧し、造粒して、造粒物を得る。

造粒物に、ヒプロメロース 72 質量部、黄色三二酸化鉄 36 質量部及び酸化チタン 266.4 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液のコーティング液を噴霧して、コーティング顆粒を得る。

コーティング顆粒 456 質量部、D-マンニトール 400 質量部、キシリトール 30 質量部、結晶セルロース 550 質量部、クロスポビドン 129 質量部、無水リン酸水素カルシウム 25 質量部及びヨーグルトミクロン 2 質量部を混合し、さらにステアリン酸カルシウム 8 質量部を混合し、ロータリー式打錠機にて打錠することにより、直径 8 mm、質量 160 mg の口腔内崩壊型の錠剤を得ることができる。

[0069] [製造例 7]

D-マンニトール 525.6 質量部とクロスポビドン 201.6 質量部の混合物に、ピタバスタチンカルシウム 72 質量部、ヒプロメロース 86.4 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 108 質量部、スクラロース 72 質量部、メントール 14.4 質量部、塩化カルシウム 二水和物 72 質量部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 43.2 質量部及び

水酸化マグネシウム 72 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液を噴霧し、造粒して、造粒物を得る。

造粒物に、ヒプロメロース 72 質量部、黄色三二酸化鉄 36 質量部及び酸化チタン 266.4 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液のコーティング液を噴霧して、コーティング顆粒を得る。

コーティング顆粒 456 質量部、D-マンニトール 400 質量部、キシリトール 30 質量部、結晶セルロース 550 質量部、クロスポビドン 129 質量部、無水リン酸水素カルシウム 25 質量部及びヨーグルトミクロン 2 質量部を混合し、さらにステアリン酸カルシウム 8 質量部を混合し、ロータリー式打錠機にて打錠することにより、直径 8 mm、質量 160 mg の口腔内崩壊型の錠剤を得ることができる。

[0070] [製造例 8]

D-マンニトール 525.6 質量部、クロスポビドン 201.6 質量部とピタバスタチンカルシウム 72 質量部の混合物に、ヒプロメロース 59.6 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 108 質量部、アスパルテーム 70 質量部、メントール 14.4 質量部及び酸化マグネシウム 216 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液を噴霧し、造粒して造粒物を得る。

造粒物に、ヒプロメロース 72 質量部、黄色三二酸化鉄 36 質量部及び酸化チタン 266.4 質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液のコーティング液を噴霧して、コーティング顆粒を得る。

コーティング顆粒 456 質量部、D-マンニトール 400 質量部、キシリトール 30 質量部、結晶セルロース 550 質量部、クロスポビドン 129 質量部、無水リン酸水素カルシウム 25 質量部及びヨーグルトミクロン 2 質量部を混合し、さらにステアリン酸カルシウム 8 質量部を混合し、ロータリー式打錠機にて打錠することにより、直径 8 mm、質量 160 mg の口腔内崩壊型の錠剤を得ることができる。

[0071] [製造例 9]

D-マンニトール 525、6質量部とクロスポビドン 201、6質量部の混合物に、ピタバスタチンカルシウム 72質量部、ヒプロメロース 86、4質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 108質量部、スクラロース 72質量部、l-メントール 14、4質量部、塩化カルシウム 二水和物 72質量部及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 43、2質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液を噴霧し、造粒して、造粒物を得る。

造粒物に、ヒプロメロース 72質量部、黄色三二酸化鉄 36質量部及び酸化チタン 266、4質量部を含む 70%エタノール溶液又は分散液のコーティング液を噴霧して、コーティング顆粒を得る。

コーティング顆粒 436質量部、D-マンニトール 400質量部、キシリトール 30質量部、結晶セルロース 550質量部、クロスポビドン 129質量部、無水リン酸水素カルシウム 25質量部、酸化マグネシウム 20質量部及びヨーグルトミクロン 2質量部を混合し、さらにステアリン酸カルシウム 8質量部を混合し、ロータリー式打錠機にて打錠することにより、直径 8 mm、質量 160 mg の口腔内崩壊型の錠剤を得ることができる。

[0072] [製造例 10]

水 480質量部と無水エタノール 480質量部を混合し、これにマクロゴール 30質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 120質量部及びトレハロース 30質量部を溶解し、更に酸化チタン 30質量部及び黄色三二酸化鉄 3質量部を分散する。この液にヒプロメロース 240質量部を溶解し、薬物非含有層調製液を得る。

水 600質量部と無水エタノール 600質量部を混合し、これにマクロゴール 30質量部、塩化カルシウム 二水和物 60質量部、スクラロース 30質量部及びl-メントール 15質量部を溶解し、更にピタバスタチンカルシウム 60質量部及び酸化マグネシウム 6質量部を分散する。この液にヒドロキシプロピルセルロース 300質量部を溶解し、薬物含有層調製液を得る。

PET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム上に薬物非含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm²あたりの質量が 7.

55 mg の薬物非含有層を形成する。薬物非含有層の上方に薬物含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm²あたりの質量が 8.35 mg の薬物含有層を形成し、中間製品 1 を得る。

中間製品 1 を 2 式作成し、薬物含有層同士が対向するように貼り合わせ圧着し、2 つの PET フィルムの間に、薬物非含有層、薬物含有層、薬物非含有層が順次積層された中間製品 2 を得る。

中間製品 2 を面積 2.8 cm²に裁断し、PET フィルムを剥離して、口腔内崩壊型のフィルム剤を得ることができる。

[0073] [製造例 11]

水 480 質量部と無水エタノール 480 質量部を混合し、これにマクロゴール 30 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 120 質量部及びトレハロース 30 質量部を溶解し、更に酸化チタン 30 質量部及び黄色三二酸化鉄 3 質量部を分散する。この液にヒプロメロース 240 質量部を溶解し、薬物非含有層調製液を得る。

水 600 質量部と無水エタノール 600 質量部を混合し、これにマクロゴール 30 質量部、塩化カルシウム 二水和物 60 質量部、スクラロース 30 質量部及び l-メントール 15 質量部を溶解し、更にピタバスタチンカルシウム 60 質量部及び酸化マグネシウム 150 質量部を分散する。この液にヒドロキシプロピルセルロース 300 質量部を溶解し、薬物含有層調製液を得る。

PET (ポリエチレンテレフタレート) フィルム上に薬物非含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm²あたりの質量が 7.55 mg の薬物非含有層を形成する。薬物非含有層の上方に薬物含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm²あたりの質量が 10.75 mg の薬物含有層を形成し、中間製品 1 を得る。

中間製品 1 を 2 式作成し、薬物含有層同士が対向するように貼り合わせ圧着し、2 つの PET フィルムの間に、薬物非含有層、薬物含有層、薬物非含有層が順次積層された中間製品 2 を得る。

中間製品 2 を面積 2.8 cm^2 に裁断し、PET フィルムを剥離して、口腔内崩壊型のフィルム剤を得ることができる。

[0074] [製造例 1 2]

水 480 質量部と無水エタノール 480 質量部を混合し、これにマクロゴール 30 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 120 質量部及びトレハロース 30 質量部を溶解し、更に酸化チタン 30 質量部及び黄色三二酸化鉄 3 質量部を分散する。この液にヒプロメロース 240 質量部を溶解し、薬物非含有層調製液を得る。

水 600 質量部と無水エタノール 600 質量部を混合し、これにマクロゴール 30 質量部、スクラロース 30 質量部及び l-メントール 15 質量部を溶解し、更にピタバスタチンカルシウム 60 質量部及び酸化マグネシウム 210 質量部を分散する。この液にヒドロキシプロピルセルロース 300 質量部を溶解し、薬物含有層調製液を得る。

PET (ポリエチレンテレフタレート) フィルム上に薬物非含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm^2 あたりの質量が 7.55 mg の薬物非含有層を形成する。薬物非含有層の上方に薬物含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm^2 あたりの質量が 10.75 mg の薬物含有層を形成し、中間製品 1 を得る。

中間製品 1 を 2 式作成し、薬物含有層同士が対向するように貼り合わせ圧着し、2 つの PET フィルムの間に、薬物非含有層、薬物含有層、薬物非含有層が順次積層された中間製品 2 を得る。

中間製品 2 を面積 2.8 cm^2 に裁断し、PET フィルムを剥離して、口腔内崩壊型のフィルム剤を得ることができる。

[0075] [製造例 1 3]

水 480 質量部と無水エタノール 480 質量部を混合し、これにマクロゴール 30 質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 120 質量部及びトレハロース 30 質量部を溶解し、更に酸化チタン 30 質量部及び黄色三二酸化鉄 3 質量部を分散する。この液にヒプロメロース 240 質量部を

溶解し、薬物非含有層調製液を得る。

水600質量部と無水エタノール600質量部を混合し、これにマクロゴール30質量部、塩化カルシウム 二水和物60質量部、スクラロース30質量部及びメントール15質量部を溶解し、更にピタバスタチンカルシウム60質量部及び水酸化マグネシウム30質量部を分散する。この液にヒドロキシプロピルセルロース300質量部を溶解し、薬物含有層調製液を得る。

PET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム上に薬物非含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm^2 あたりの質量が 7.55 mg の薬物非含有層を形成する。薬物非含有層の上方に薬物含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm^2 あたりの質量が 8.75 mg の薬物含有層を形成し、中間製品1を得る。

中間製品1を2式作成し、薬物含有層同士が対向するように貼り合わせ圧着し、2つのPETフィルムの間、薬物非含有層、薬物含有層、薬物非含有層が順次積層された中間製品2を得る。

中間製品2を面積 2.8 cm^2 に裁断し、PETフィルムを剥離して、口腔内崩壊型のフィルム剤を得ることができる。

[0076] [製造例14]

水480質量部と無水エタノール480質量部を混合し、これにマクロゴール30質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE 120質量部及びトレハロース30質量部を溶解し、更に酸化チタン30質量部、黄色三二酸化鉄3質量部及び酸化マグネシウム30質量部を分散する。この液にヒプロメロース240質量部を溶解し、薬物非含有層調製液を得る。

水600質量部と無水エタノール600質量部を混合し、これにマクロゴール30質量部、塩化カルシウム 二水和物60質量部、スクラロース30質量部及びメントール15質量部を溶解し、更にピタバスタチンカルシウム60質量部を分散する。この液にヒドロキシプロピルセルロース300質量部を溶解し、薬物含有層調製液を得る。

PET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム上に薬物非含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm^2 あたりの質量が 8.05 mg の薬物非含有層を形成する。薬物非含有層の上方に薬物含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm^2 あたりの質量が 8.25 mg の薬物含有層を形成し、中間製品1を得る。

中間製品1を2式作成し、薬物含有層同士が対向するように貼り合わせ圧着し、2つのPETフィルムの間に、薬物非含有層、薬物含有層、薬物非含有層が順次積層された中間製品2を得る。

中間製品2を面積 2.8 cm^2 に裁断し、PETフィルムを剥離して、口腔内崩壊型のフィルム剤を得ることができる。

[0077] [製造例15]

水480質量部と無水エタノール480質量部を混合し、これにマクロゴール30質量部、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE 120質量部及びトレハロース30質量部を溶解し、更に酸化チタン30質量部及び黄色三二酸化鉄3質量部を分散する。この液にヒプロメロース240質量部を溶解し、薬物非含有層調製液を得る。

水600質量部と無水エタノール600質量部を混合し、これにマクロゴール30質量部、スクラロース30質量部及びレーメントール15質量部を溶解し、更にピタバスタチンカルシウム60質量部及び水酸化マグネシウム90質量部を分散する。この液にヒドロキシプロピルセルロース300質量部を溶解し、薬物含有層調製液を得る。

PET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム上に薬物非含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm^2 あたりの質量が 7.55 mg の薬物非含有層を形成する。薬物非含有層の上方に薬物含有層調製液を均一に塗布した後、温風にて乾燥し、面積 2.8 cm^2 あたりの質量が 8.75 mg の薬物含有層を形成し、中間製品1を得る。

中間製品1を2式作成し、薬物含有層同士が対向するように貼り合わせ圧着し、2つのPETフィルムの間に、薬物非含有層、薬物含有層、薬物非含

有層が順次積層された中間製品 2 を得る。

中間製品 2 を面積 2.8 cm^2 に裁断し、PET フィルムを剥離して、口腔内崩壊型のフィルム剤を得ることができる。

産業上の利用可能性

[0078] 本発明によれば、ピタバスタチン又はその塩由来の苦味が十分に抑制された、服用感が良好で服用コンプライアンスの高い経口剤を提供することができ、医薬品産業等において利用できる。

請求の範囲

- [請求項1] ピタバスタチン又はその塩と、
 酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる1種以上の
 マグネシウム化合物を含有する経口剤。
- [請求項2] マグネシウム化合物の合計含有量がピタバスタチンカルシウム換算
 したピタバスタチン又はその塩1質量部に対して30質量部未満であ
 る、請求項1記載の経口剤。
- [請求項3] 更に、矯味剤を含有する、請求項1又は2記載の経口剤。
- [請求項4] 更に、甘味料を含有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の経
 口剤。
- [請求項5] 口腔内崩壊型の製剤である、請求項1～4のいずれか1項に記載の
 経口剤。
- [請求項6] 口腔内崩壊型の製剤が口腔内崩壊型錠剤又は口腔内崩壊型フィルム
 剤である、請求項5記載の経口剤。
- [請求項7] 酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる1種以上の
 マグネシウム化合物を有効成分として含有する、ピタバスタチン又は
 その塩の苦味抑制剤。
- [請求項8] ピタバスタチン又はその塩の苦味を抑制するための、酸化マグネシ
 ウム及び水酸化マグネシウムから選ばれる1種以上のマグネシウム化
 合物の使用。
- [請求項9] ピタバスタチン又はその塩の苦味が抑制された経口剤の製造方法で
 あって、ピタバスタチン又はその塩に酸化マグネシウム及び水酸化マ
 グネシウムから選ばれる1種以上のマグネシウム化合物を含有せしめ
 る工程を含む製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/069919

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/47(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)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)

A61K31/47, A61K9/20, A61K9/70, A61K47/02, A61P3/06, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-22941 A (Medrx Co., Ltd.), 01 February 2007 (01.02.2007), paragraphs [0004], [0007] & US 2008/0160087 A1	1-9
Y	JP 6-206824 A (Pfizer Inc.), 26 July 1994 (26.07.1994), claims 1, 4 & US 5633006 A & EP 582396 A1	1-9
Y	JP 2009-263298 A (SS Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 November 2009 (12.11.2009), claim 1; paragraph [0014] & CN 101574521 A & KR 10-2009-0113777 A	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 another 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
12 October, 2011 (12.10.11)

Date of mailing of the international search report
25 October, 2011 (25.10.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/069919

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2010/098482 A1 (Kowa Co., Ltd.), 02 September 2010 (02.09.2010), claim 1; examples 1 to 10 (Family: none)	1, 2, 8, 9
E,X	WO 2011/108643 A1 (Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 September 2011 (09.09.2011), example 3 (Family: none)	1-6, 8, 9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/47(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/47, A61K9/20, A61K9/70, A61K47/02, A61P3/06, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2007-22941 A (株式会社メドレックス) 2007.02.01, [0004]、 [0007] 段落 & US 2008/0160087 A1	1-9
Y	JP 6-206824 A (ファイザー・インク) 1994.07.26, 請求項 1、4 & US 5633006 A & EP 582396 A1	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 2 . 1 0 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

2 5 . 1 0 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

4 8 6 6

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2009-263298 A (エスエス製薬株式会社) 2009.11.12, 請求項 1、 [0014] 段落 & CN 101574521 A & KR 10-2009-0113777 A	1-9
P, X	WO 2010/098482 A1 (興和株式会社) 2010.09.02, 請求項 1、実施例 1 ~ 10 (ファミリーなし)	1, 2, 8, 9
E, X	WO 2011/108643 A1 (救急薬品工業株式会社) 2011.09.09, 実施例 3 (ファミリーなし)	1-6, 8, 9