

(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
2016年5月19日(19.05.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/076280 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/505 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/081526
- (22) 国際出願日: 2015年11月10日(10.11.2015)
- (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 2014-228516 2014年11月11日(11.11.2014) JP
- (71) 出願人: 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 林 健太郎(HAYASHI, Kentaro); 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 豊田 智淳(Toyoda, Toshitada); 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 六車 嘉貢(MUGURUMA, Yoshitsugu); 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 杉田 健一(SUGITA, Ken-ichi); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, 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: MULTI-LAYERED TABLET CONTAINING DRUG UNSTABLE WITH RESPECT TO LIGHT

(54) 発明の名称: 光に対して不安定な薬物を含有する多層錠剤

(57) Abstract: Provided is an orally disintegrating tablet stable with respect to light, the orally disintegrating tablet containing rosuvastatin or a salt thereof. A multi-layered tablet containing rosuvastatin or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient, the multi-layered tablet further containing a light stabilizer, and an inorganic salt or basic oxide, whereby it is possible to provide an orally disintegrating tablet that is stable with respect to light, temperature, and humidity.

(57) 要約: ロスバスタチンまたはその塩を含有し、光に対して安定な口腔内崩壊錠剤を提供する。有効成分としてのロスバスタチンまたは薬学的に認容できるその塩、光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を含有する多層錠剤とすることによって、光、温度および湿度に対して安定な口腔内崩壊錠剤を提供することができる。



WO 2016/076280 A1

明 細 書

発明の名称： 光に対して不安定な薬物を含有する多層錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、有効成分としての（E）－7－[4－（4－フルオロフェニル）－6－イソプロピル－2－[メチル（メチルスルホニル）アミノ]ピリミジン－5－イル]－（3R，5S）－3，5－ジヒドロキシヘプト－6－エン酸または薬学的に認容できるその塩（ロスバスタチンまたはその塩）、特にロスバスタチンのカルシウム塩（ロスバスタチンカルシウム）、光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を含有する二層錠剤、三層錠剤および多層錠剤とすることによって、光や温度・湿度に対して安定な錠剤、好ましくは口腔内崩壊錠剤に関する。

背景技術

[0002] （E）－7－[4－（4－フルオロフェニル）－6－イソプロピル－2－[メチル（メチルスルホニル）アミノ]ピリミジン－5－イル]－（3R，5S）－3，5－ジヒドロキシヘプト－6－エン酸または薬学的に認容できるその塩（ロスバスタチンまたはその塩）、特にロスバスタチンのカルシウム塩（ロスバスタチンカルシウム、Monocalcium bis((3R,5S,6E)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methanesulfonyl(methyl)amino]pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate))）は、3－ヒドロキシ－3－メチルグルタリルC o Aレダクターゼ（HMG C o Aレダクターゼ）の阻害剤として、欧州特許出願第0521471号およびBioorganic and Medicinal Chemistry（1997）、5（2）、第437～444頁に記載されており、かつ高コレステロール血症、高脂蛋白血症およびアテローム性動脈硬化症の治療のために有用である。

[0003] ロスバスタチン、特にロスバスタチンカルシウムは、一定の条件下、特に光や温度・湿度によって分解される。このことにより、生成物の調剤および良好な貯蔵期限を有する医薬組成物を得ることが困難になる。

[0004] ロスバスタチンを安定化する組成物の文献としては、以下の文献が挙げられる。特許文献1には、ロスバスタチンおよび安定化剤として三塩基リン酸塩を含有する医薬組成物が、引用文献2には、ロスバスタチンのアモルファスおよび安定化剤として水酸化マグネシウムおよび／または酢酸カルシウムを含有する医薬組成物が、引用文献3には、ロスバスタチンおよび安定化剤を含有した素錠にヒプロメロースを被覆した組成物について、それぞれ記載されている。しかし、これらの文献の組成物であっても、光や温度・湿度に対し、十分に安定化したとはいえない。

[0005] 光に対して不安定な薬物を保護する剤形として、光に不安定な薬物を含有する内核錠とそれを覆う外層を含む有核錠剤が開示されている（引用文献4～6）。しかし、外層を打錠して一旦錠剤を製造し、その外層の錠剤の上に内核錠をのせ、再度打錠する必要があるので、製造法が非常に煩雑となる。また、打錠機のトラブルにより、内核錠の位置ずれが発生し、また、複数の内核錠剤を含む場合がある。

[0006] 互いに不安定な薬物を含有する場合、異なる層に薬物を含有させ、多層錠剤とする場合がある（引用文献7～9）。しかし、当該製剤が光や温度に対して不安定な薬物に適用できることは開示されていない。

[0007] 光に対して不安定な薬物を保護するために、当該薬物を含有する製剤を光安定化剤によって被覆したり、製剤をアルミで包装したりする。しかし、前者の場合、製剤を被覆することによって、製剤の崩壊性が遅くなり、崩壊性が速い製剤、特に口腔内崩壊錠剤に適用することは、困難である。また、後者の場合、包装費が高くなったり、包装工程が煩雑になる可能性がある。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特開2001-206877

特許文献2：特表2010-503723

特許文献3：国際公開WO2010/030201

特許文献4：国際公開WO2010/087462

特許文献5：国際公開WO 2010／134540

特許文献6：特開2013－133291

特許文献7：国際公開WO 2012／074110

特許文献8：特表2005－518360

特許文献9：特表2009－545561

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 従って、光や温度・湿度に対し、安定である、ロスバスタチンまたはその塩、特にロスバスタチンのカルシウム塩の口腔内崩壊錠剤が求められていた。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、光や温度・湿度に対し安定であり、かつ口腔内で速く崩壊するロスバスタチンの口腔内崩壊錠を開発するために、鋭意検討した結果、最適な処方を見出し、本発明を完成するに至った。具体的には、有効成分であるロスバスタチンまたはその塩を含有する有効成分層、および有効成分層と隣接する外層からなる二層構造である多層錠剤、または、有効成分であるロスバスタチンまたはその塩を含有する有効成分層、および有効成分層を挟む外層を含む多層錠剤である。

[0011] すなわち、本発明は、

(1) 有効成分としての(E)－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－(3R, 5S)－3, 5－ジヒドロキシヘプト－6－エン酸または薬学的に認容できるその塩、光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を含有する多層錠剤、

(2) 有効成分を含有する有効成分層、および有効成分層と隣接する外層からなる二層構造である上記(1)記載の多層錠剤、

(3) 有効成分を含有する有効成分層、および有効成分層を挟む外層を含む上記(1)記載の多層錠剤、

- (4) 三層構造である上記(3)記載の多層錠剤、
- (5) 有効成分層に光安定化剤を含有する上記(2)から(4)のいずれかに記載の多層錠剤、
- (6) 有効成分層に無機塩または塩基性酸化物を含有する上記(2)から(4)のいずれかに記載の多層錠剤、
- (7) 有効成分層に光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を含有する上記(2)から(4)のいずれかに記載の多層錠剤、
- (8) 少なくとも1つの外層に光安定化剤を含有する上記(2)から(4)のいずれかに記載の多層錠剤、
- (9) 有効成分層に光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を含有し、少なくとも1つの外層に光安定化剤を含有する上記(2)から(4)のいずれかに記載の多層錠剤、
- (10) 光安定化剤が食用タール色素、食用レーキ化したタール色素、食用天然色素、酸化鉄および酸化チタンからなる群から選択される1以上である上記(1)から(9)のいずれかに記載の多層錠剤、
- (11) 光安定化剤が食用赤色2号、食用赤色3号、食用赤色102号、食用赤色104号、食用赤色105号、食用赤色106号、食用黄色4号、食用黄色5号、食用緑色3号、食用青色1号、食用青色2号、食用赤色3号アルミニウムレーキ、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用黄色5号アルミニウムレーキ、食用青色1号アルミニウムレーキ、食用青色2号アルミニウムレーキ、カルミン、銅クロロフィリンナトリウム、銅クロロフィル、ベンガラ、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、黄酸化鉄および酸化チタンからなる群から選択される1以上である上記(10)記載の多層錠剤、
- (12) 光安定化剤が三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、黄酸化鉄および酸化チタンからなる群から選択される1以上である上記(10)記載の多層錠剤、
- (13) 光安定化剤が黄色三二酸化鉄である上記(10)記載の多層錠剤、
- (14) 無機塩または塩基性酸化物が酸化マグネシウム、水酸化マグネシウ

ム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化ナトリウム、ケイ酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、酢酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、無水炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物およびクエン酸ナトリウム水和物からなる群から選択される１以上である上記（１）から（１０）のいずれかに記載の多層錠剤、

（１５）無機塩または塩基性酸化物が酸化マグネシウムである上記（１４）記載の多層錠剤、

（１６）光安定化剤が黄色三二酸化鉄であり、無機塩または塩基性酸化物が酸化マグネシウムである上記（１）から（１５）のいずれかに記載の多層錠剤、

（１７）有効成分が（Ｅ）－７－〔４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－〔メチル（メチルスルホニル）アミノ〕ピリミジン－５－イル〕－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のカルシウム塩である上記（１）から（１６）のいずれかに記載の多層錠剤、

（１８）口腔内崩壊錠剤である上記（１）から（１７）のいずれかに記載の多層錠剤、
に関する。

発明の効果

[0012] 本発明の口腔内崩壊錠剤（以下、「本製剤」という。）は、光や温度に対する安定性を高めるとともに、錠剤硬度が高く、しかも口腔内崩壊時間が速い口腔内崩壊錠剤である。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 本明細書中、有効成分（薬物）は、（Ｅ）－７－〔４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－〔メチル（メチルスルホニル）アミノ〕ピリミジン－５－イル〕－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸または薬学的に認容できるその塩（以下、「ロスバスタチン」と

略することがある。）、特に（E）-7-[4-（4-フルオロフェニル）-6-イソプロピル-2-[メチル（メチルスルホニル）アミノ]ピリミジン-5-イル]-（3R, 5S）-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸のカルシウム塩（以下、「ロスバスタチンカルシウム」と略することがある。）である。この化合物については、欧州特許出願第0521471号およびBioorganic and Medicinal Chemistry（1997）に記載されている。

[0014] 本製剤中の有効成分（薬物）の含量は、薬効を生じる量であればよい。例えば、製剤全量に対して、0.01～90重量%、好ましくは0.025～80重量%、より好ましくは0.05～70重量%である。これらの含量より多ければ、錠剤の崩壊性が遅くなる可能性があり、少なければ、製剤自体が大型化することや多量の錠剤を服用しなければならない恐れがある。

[0015] 本明細書中の製剤の構造としては、ロスバスタチンまたは薬学的に認容されるその塩の光安定性を向上させるために、多層錠剤であることが好ましい。多層錠剤とは、層成分が二層以上となった錠剤である。本製剤の構造としては、1）有効成分であるロスバスタチンまたは薬学的に認容できるその塩を含有する有効成分層、および有効成分層と隣接する外層からなる二層構造、または2）有効成分であるロスバスタチンまたは薬学的に認容できるその塩を含有する有効成分層、および有効成分層を挟む外層を含む三層以上の多層構造である。多層構造において、好ましくは有効成分であるロスバスタチンまたは薬学的に認容できるその塩を含有する有効成分層、および有効成分層を挟む外層を含む三層構造である。また、有効成分層および外層中には、ロスバスタチン以外の他の有効成分を含有することができる。有効成分層の含量は、製剤全量に対し、20～80重量%、好ましくは30～70重量%、より好ましくは40～60重量%である。外層の含量は、製剤全量に対し、有効成分層の含量を差し引いた残りの含量となる。

[0016] 本製剤は、ロスバスタチンまたは薬学的に認容されるその塩の光安定性を向上させるために、光安定化剤を含有する。光安定化剤は、多層構造の製剤において、いずれの層に配合してもよいが、好ましくは、有効成分を含有す

る有効成分層に配合すればよい。

[0017] 本明細書中、光安定化剤としては、ロスバスタチン、特にロスバスタチンカルシウムが光に対し、安定化することができる添加物であればよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に記載されているものを使用することができる。例えば、食用タール色素、食用レーキ化したタール色素、食用天然色素、酸化鉄、酸化チタン等が挙げられる。好ましくは、食用赤色2号、食用赤色3号、食用赤色102号、食用赤色104号、食用赤色105号、食用赤色106号、食用黄色4号、食用黄色5号、食用緑色3号、食用青色1号、食用青色2号、食用赤色3号アルミニウムレーキ、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用黄色5号アルミニウムレーキ、食用青色1号アルミニウムレーキ、食用青色2号アルミニウムレーキ、カルミン、銅クロロフィリンナトリウム、銅クロロフィル、ベンガラ、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、黄酸化鉄、酸化チタン等が挙げられる。より好ましくは、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、黄酸化鉄、酸化チタンであり、特に好ましくは黄色三二酸化鉄である。

[0018] 本明細書中の光安定化剤の含量は、ロスバスタチン、特にロスバスタチンカルシウムが光に対し、安定化する量であればよい。例えば、製剤全量に対して、0.01～80重量%、好ましくは0.025～70重量%、より好ましくは0.05～50重量%である。これらの含量より多ければ、製剤を製造できない恐れがあり、少なければ、光安定化が不十分である恐れがある。

[0019] 本製剤は、ロスバスタチンまたは薬学的に認容されるその塩の温度・湿度に対する安定性を向上させるために、無機塩または塩基性酸化物を含有する。無機塩とは、無機酸の水素を金属で置換してできる塩または無機質のことである。塩基性酸化物とは、水と反応して塩基を生じるか、または酸と反応して塩を生じる金属元素の酸化物である。無機塩または塩基性酸化物は、多層構造の製剤において、いずれの層に配合してもよいが、好ましくは、有効成分を含有する有効成分層に配合すればよい。

[0020] 本明細書中、無機塩または塩基性酸化物としては、ロスバスタチン、特にロスバスタチンカルシウムが安定化する添加物であればよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に記載されているものを使用することができる。例えば、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化ナトリウム、ケイ酸カルシウム、第3リン酸カルシウム、酢酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、無水炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物、クエン酸ナトリウム水和物である。好ましくは、酸化マグネシウムである。

[0021] 本明細書中の無機塩または塩基性酸化物の含量は、ロスバスタチン、特にロスバスタチンカルシウムが温度及び水分（湿度）に対し、安定化する量であればよい。例えば、製剤全量に対して、0.01～80重量%、好ましくは0.025～70重量%、より好ましくは0.05～50重量%である。これらの含量より多ければ、製剤を製造できない可能性があり、少なければ、安定化、特に高温多湿下で安定化できない恐れがある。

[0022] 本製剤において、光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物は、併用することができる。好ましい組み合わせとしては、光安定化剤が黄色三二酸化鉄および／または酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物が酸化マグネシウムである。

[0023] 光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を併用する場合、好ましい組み合わせおよびその含量は、光安定化剤が黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物が酸化マグネシウムである場合、製剤全量に対して、黄色三二酸化鉄が0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、好ましくは、黄色三二酸化鉄が0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%、より好ましくは、黄色三二酸化鉄が0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%である。光安定化剤が酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物が酸化マグネシウムである場合

、製剤全量に対して、酸化チタンが0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、好ましくは、酸化チタンが0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%、より好ましくは、酸化チタンが0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%である。光安定化剤が黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物が酸化マグネシウムである場合、製剤全量に対して、黄色三二酸化鉄および酸化チタンが0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、好ましくは、酸化チタンが0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%、より好ましくは、酸化チタンが0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%である。

[0024] 本製剤は、崩壊剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に収載されているに収載されている崩壊剤を使用することができる。例えば、カルメロース、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。好ましくは、カルメロースである。

[0025] 崩壊剤の含量は、製剤全量に対し、例えば、1～30重量%、好ましくは5～25重量%、より好ましくは7.5～20重量%である。これらの含量より多ければ、錠剤の硬度が低下する可能性があり、少なければ、錠剤の崩壊時間が長くなる恐れがある。

[0026] 本製剤は、賦形剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に収載されているに収載されている賦形剤を使用することができる。例えば、粉末還元麦芽糖水飴、ぶどう糖、果糖、乳糖、D-マンニトール、エリスリトール、マルチトール、トレハロース、ソルビトール、白糖、ショ糖、フラクトオリゴ糖、パラチノース、麦芽糖（マルトース）、還元麦芽糖、粉飴、水飴、乳糖、ラクチュロース、還元乳糖ラクチトール、蜂蜜糖、D-ソルビトール、キシリトール、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結

晶セルロース、無水ケイ酸、無水リン酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム等が挙げられる。好ましくは、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロースである。

[0027] 賦形剤の含量は、製剤全量に対し、例えば、1～95重量%、好ましくは2.5～92.5重量%、より好ましくは5～90重量%である。これらの含量より多ければ、製剤自体が大型化することや多量の錠剤を服用しなければならない恐れがあり、少なければ、錠剤が製造できない恐れがある。

[0028] 本製剤は、甘味剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に記載されているに収載されている甘味剤を使用することができる。例えば、アスパルテーム、アミノ酢酸、果糖、還元麦芽糖水あめ、カンゾウ、カンゾウエキス、キシリトール、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸二ナトリウム、グリチルリチン酸二モノアンモニウム、サッカリン、サッカリンナトリウム、タウマチン、ブドウ糖、粉末還元麦芽糖水あめ、マルチトール、マルトース、D-マンニトール、水あめ、スクラロース、アセスルファムカリウム、ネオテーム、ステビア又はその塩等が挙げられる。好ましくは、スクラロース、アセスルファムカリウム、タウマチンである。

[0029] 甘味剤の含量は、製剤全量に対し、例えば、10重量%以下、好ましくは0.01～10重量%、より好ましくは0.1～7.5重量%である。これらの含量より多ければ、錠剤が製造できない恐れがあり、少なければ、甘味が十分に生じない恐れがある。

[0030] 本製剤は、流動化剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に記載されているに収載されている流動化剤を使用することができる。例えば、流動化剤として、例えば、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、重質無水ケイ酸、酸化チタン、合成ケイ酸アルミニウム、タルク等が挙げられ、好ましくは含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸である。

[0031] 流動化剤の含量は、製剤全量に対し、例えば、0.01～15重量%、好

ましくは0.05～10重量%、より好ましくは0.1～7.5重量%である。これらの含量より多ければ、製剤自体が大型化することや多量の錠剤を服用しなければならない恐れがあり、少なければ、錠剤が製造できない恐れがある。

[0032] 本製剤は、滑沢剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に収載されているに収載されている滑沢剤を使用することができる。例えば、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、含水二酸化ケイ素等が挙げられるが、好ましくはステアリン酸マグネシウムである。

[0033] 滑沢剤の含量は、製剤全量に対し、例えば、0.001～2重量%、好ましくは0.001～1重量%、より好ましくは0.001～0.8重量%である。これらの含量より多ければ、錠剤硬度や崩壊性が低下する可能性があり、少なければ、錠剤を製造できない恐れがある。

[0034] 本製剤は、さらに必要であれば、上述以外の添加剤を含有してもよく、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格および食品添加物公定書に収載されている添加剤を使用することができる。また、これらの添加剤の含量は、任意の割合でよい。上述以外の添加剤としては、例えば、香料、結合剤、着色剤、矯味剤、コーティング剤等が挙げられる。

香料とは、着香剤といわれるものを含み、例えば、シュガーフレーバー、バナナフレーバー、サンフィックスバナナ、オレンジエッセンス、オレンジ油、カラメル、カンフル、ケイヒ油、スペアミント油、ストロベリーエッセンス、チョコレートエッセンス、チェリーフレーバー、トウヒ油、パインオイル、ハッカ油、バニラフレーバー、ビターエッセンス、フルーツフレーバー、ペパーミントエッセンス、ミックスフレーバー、ミントフレーバー、メントール、レモンパウダー、レモン油、ローズ油等が挙げられ、好ましくはシュガーフレーバーである。

結合剤として、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデ

ンブ、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、アラビアゴム、アラビアゴム末、ゼラチン、カンテン、デキストリン、プルラン、ポビドン、ポリビニルアルコール、結晶セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、カルメロース、カルメロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース等が挙げられる。

着色剤として、例えば、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、食用赤色 3 号、食用黄色 5 号、食用青色 1 号などの食用色素、褐色酸化鉄、黒酸化鉄、銅クロロフィル、銅クロロフィリンナトリウム、リボフラビン、リボフラビン酪酸エステル、抹茶末等が挙げられる。

矯味剤として、例えば、アスコルビン酸およびその塩、アスパルテーム、スクラロース、グリシン、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩酸、希塩酸、クエン酸およびその塩（クエン酸ナトリウム）、無水クエン酸、L-グルタミン酸およびその塩、コハク酸およびその塩、酢酸、酒石酸およびその塩、炭酸水素ナトリウム、フマル酸およびその塩、リンゴ酸およびその塩、氷酢酸、イノシン酸二ナトリウム、ハチミツ等が挙げられる。

コーティング剤として、例えば、ポリビニルアルコール、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、カルメロース、カルメロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、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、PVA コポリマー、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、オパドライ、カルナバロウ、カルボキシビニルポリマー、乾燥メタクリル酸コポリマー、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、ステアリルアルコール、セラック、セタノール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、フマル酸・ステアリン酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシプロピルメチルセルロース混合物、ポリビニルアセタール

ジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー、２－メチルー５－ビニルピリジンメチルアクリレート・メタクリル酸コポリマー等が挙げられる。

[0035] 本製剤の剤形は、日本薬局方の製剤総則に規定されている錠剤である。

[0036] 本製剤の製法としては、１）薬物および添加剤を混合し、その混合物を打錠して製造する方法（直接粉末圧縮法）、２）薬物および添加剤を混合して造粒、その造粒物を打錠して製造する方法（顆粒圧縮法）、３）添加剤を混合して造粒、その後薬物と混合してから打錠して製造する方法がある。好ましくは、薬物および添加剤を混合し、その混合物を打錠して製造する方法である。２）の場合、造粒物は、通常製剤学的に用いられる造粒法で製造すればよい。例えば、乾式造粒法、押し出し造粒法、攪拌造粒法、流動層造粒法、転動造粒法等である。なお、造粒物は、コーティング剤によって被覆されていてもよい。

[0037] 打錠を行う場合、単発打錠機、ロータリー式打錠機などを用いて圧縮成形する。圧縮成形する際に、通常の打錠法（内部混合法）や打錠機の臼杵に滑沢剤を付着させる外部滑沢法を用いて滑沢剤を添加することができる。外部滑沢法を行う装置としては（株）菊水製作所製のＥＬＳＰ１－タイプIIIなどがある。内部混合法で製造した混合末に外部滑沢法を併用して圧縮成形してもよい。

[0038] 本製剤の成形に関しては、どのような形状も採用することができ、例えば丸形、楕円形、球形、棒状型、ドーナツ型の形状などであってもよく、さらにはコーティングによって被膜することもできる。また、識別性向上のためのマーク、文字などの刻印さらには割線を付けてもよい。

[0039] 本製剤の直径は、患者が服用できる大きさであればよいが、通常、３～２０ｍｍ、好ましくは４～１５ｍｍ、より好ましくは５～１０ｍｍである。

[0040] 本製剤の厚みは、患者が服用できる大きさであればよいが、通常、１～９ｍｍ、好ましくは１．５～７ｍｍ、より好ましくは１．７５～５ｍｍである。

[0041] 本製剤の有効成分層、外層の厚みは、有効成分が安定な厚みであればよいが、有効成分層の厚みは、全体の厚みに対して通常、2.5～90%、好ましくは5～85%、より好ましくは10～80%であり、外層の総厚みは、全体の厚みに対して通常、10～97.5%、好ましくは15～95%、より好ましくは20～90%である。

[0042] 本製剤は、多層構造であり、外層、有効成分層ごとに有効成分、光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を含有することが可能である。好ましい有効成分、光安定化剤、無機塩または塩基性酸化物の配合としては、1) 外層に光安定化剤、有効成分層に有効成分、光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を配合、2) 有効成分層に有効成分、光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を配合、3) 外層に光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物、有効成分層に有効成分、光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を配合、4) 外層に無機塩または塩基性酸化物、有効成分層に有効成分、光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を配合すれば、有効成分であるロスバスタチン、ロスバスタチンカルシウムは安定化する。

[0043] 上記のような多層構造である場合、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、例えば、有効成分が0.01～90重量%、光安定化剤が0.01～80重量%、無機塩または塩基性酸化物が0.01～80重量%、好ましくは有効成分が0.025～80重量%、光安定化剤が0.025～70重量%、無機塩または塩基性酸化物が0.025～70重量%、より好ましくは有効成分が0.05～70重量%、光安定化剤が0.05～50重量%、無機塩または塩基性酸化物が0.05～50重量%である。

[0044] 好ましい有効成分、光安定化剤、無機塩または塩基性酸化物の配合としては、1) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、2) 有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、3) 外

層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、4) 外層に無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有すれば、有効成分であるロスバスタチンカルシウムは安定化する。

[0045] 上記のような多層構造である場合、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、例えば、ロスバスタチンカルシウムが0.01～90重量%、黄色三二酸化鉄が0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.025～80重量%、黄色三二酸化鉄が0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%、より好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.05～70重量%、黄色三二酸化鉄が0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%である。

[0046] 好ましい有効成分、光安定化剤、無機塩または塩基性酸化物の配合としては、1) 外層に光安定化剤として酸化チタン、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として酸化チタンおよび無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、2) 有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として酸化チタンおよび無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、3) 外層に光安定化剤として酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として酸化チタンおよび無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、4) 外層に無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として酸化チタンおよび無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有すれば、

有効成分であるロスバスタチンカルシウムは安定化する。

[0047] 上記のような多層構造である場合、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、例えば、ロスバスタチンカルシウムが0.01～90重量%、酸化チタンが0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.025～80重量%、酸化チタンが0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%、より好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.05～70重量%、酸化チタンが0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%である。

[0048] 好ましい有効成分、光安定化剤、無機塩または塩基性酸化物の配合としては、1) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として酸化チタンおよび無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、2) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として酸化チタンおよび無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、3) 外層に光安定化剤として酸化チタン、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、4) 外層に光安定化剤として酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有すれば、有効成分であるロスバスタチンカルシウムは安定化する。

[0049] 上記のような多層構造である場合、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、例えば、ロスバスタチンカルシウムが0.01～90重量%、酸化チタンおよび黄色三二酸化鉄が0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.025～80重量%、酸化チタンおよび黄色三二酸化鉄が0.025～70重量%、酸化

マグネシウムが0.025～70重量%、より好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.05～70重量%、酸化チタンおよび黄色三二酸化鉄が0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%である。

[0050] 好ましい有効成分、光安定化剤、無機塩または塩基性酸化物の配合としては、1) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、2) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、3) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として酸化チタンおよび無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、4) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、5) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、6) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、7) 有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、8) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二

酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、9) 外層に光安定化剤として酸化チタン、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、10) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、11) 外層に光安定化剤として酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、12) 外層に無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄および酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、13) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、14) 外層に光安定化剤として酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、15) 外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として酸化チタン、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有、16) 外層に光安定化剤として酸化チタン、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウムを含有すれば、有効成分であるロスバスタチンカルシウムは安定化する。

[0051] 上記のような多層構造である場合、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、例えば、ロスバスタチンカルシウムが0.01～90重量%、酸化チタンおよび黄色三二酸化鉄が0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.025～80重量%、酸化チタンおよび黄色三二酸化鉄が0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%、より好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.05～70重量%、酸化チタンおよび黄色三二酸化鉄が0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%である。

[0052] 好ましい有効成分、光安定化剤、無機塩または塩基性酸化物および崩壊剤の配合としては、外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄および崩壊剤としてカルメロース、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、崩壊剤としてカルメロースを含有すれば、有効成分であるロスバスタチンカルシウムは安定化し、かつ硬度が高く、崩壊時間が短い口腔内崩壊錠剤を製造することができる。

[0053] 上記のような多層構造である場合、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、例えば、ロスバスタチンカルシウムが0.01～90重量%、黄色三二酸化鉄が0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%およびカルメロースが1～30重量%、好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.025～80重量%、黄色三二酸化鉄が0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%およびカルメロースが5～25重量%、より好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.05～70重量%、酸化チタンおよび黄色三二酸化鉄が0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%およびカルメロースが7.5～20重量%である。

[0054] 好ましい有効成分、光安定化剤、無機塩または塩基性酸化物、崩壊剤および賦形剤の配合としては、外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、崩壊剤としてカルメロース、および賦形剤として無水リン酸水素カルシウムおよび

結晶セルロース、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、崩壊剤としてカルメロース、および賦形剤として無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースを含有すれば、有効成分であるロスバスタチンカルシウムは安定化し、かつ硬度が高く、崩壊時間が短い口腔内崩壊錠剤を製造することができる。

[0055] 上記のような多層構造である場合、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、例えば、ロスバスタチンカルシウムが0.01～90重量%、黄色三二酸化鉄が0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、カルメロースが1～30重量%、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが1～95重量%、好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.025～80重量%、黄色三二酸化鉄が0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%、カルメロースが5～25重量%および、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが2.5～92.5重量%、より好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.05～70重量%、黄色三二酸化鉄が0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%、カルメロースが7.5～20重量%および、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが5～90重量%である。

[0056] 好ましい有効成分、光安定化剤、無機塩または塩基性酸化物、崩壊剤、賦形剤および甘味剤の配合としては、外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、崩壊剤としてカルメロース、賦形剤として無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロース、および甘味剤としてスクラロースおよびアセスルファムカリウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、崩壊剤としてカルメロース、賦形剤として無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロース、および甘味剤としてスクラロースおよびアセスルファムカリウムを含有すれば、有効成分であるロスバスタチンカルシウムは安定化し、かつ硬度が高く、崩壊時間が短い口腔内崩壊錠剤を製造することが

できる。

[0057] 上記のような多層構造である場合、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、例えば、ロスバスタチンカルシウムが0.01～90重量%、黄色三二酸化鉄が0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、カルメロースが1～30重量%、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが1～95重量%、スクラロースおよびアセスルファムカリウムが10重量%以下、好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.025～80重量%、黄色三二酸化鉄が0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%、カルメロースが5～25重量%、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが2.5～92.5重量%、スクラロースおよびアセスルファムカリウムが0.01～10重量%、より好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.05～70重量%、黄色三二酸化鉄が0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%、カルメロースが7.5～20重量%、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが5～90重量%、スクラロースおよびアセスルファムカリウムが0.1～7.5重量%である。

[0058] 好ましい有効成分、光安定化剤、無機塩または塩基性酸化物、崩壊剤、賦形剤、甘味剤および流動化剤の配合としては、外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、崩壊剤としてカルメロース、賦形剤として無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロース、甘味剤としてスクラロースおよびアセスルファムカリウム、および流動化剤として軽質無水ケイ酸、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、崩壊剤としてカルメロース、賦形剤として無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロース、甘味剤としてスクラロースおよびアセスルファムカリウム、および流動化剤として軽質無水ケイ酸を含有すれば、有効成分であるロスバスタチンカルシウムは安定化し、かつ硬度が高く、崩壊時間が短い口腔内崩壊錠剤を製造することができる。

[0059] 上記のような多層構造である場合、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、例えば、ロスバスタチンカルシウムが0.01～90重量%、黄色三二酸化鉄が0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、カルメロースが1～30重量%、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが1～95重量%、スクラロースおよびアセスルファムカリウムが10重量%以下、軽質無水ケイ酸が0.01～15重量%、好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.025～80重量%、黄色三二酸化鉄が0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%、カルメロースが5～25重量%、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが2.5～92.5重量%、スクラロースおよびアセスルファムカリウムが0.01～10重量%、軽質無水ケイ酸が0.1～10重量%、より好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.05～70重量%、黄色三二酸化鉄が0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%、カルメロースが7.5～20重量%、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが5～90重量%、スクラロースおよびアセスルファムカリウムが0.1～7.5重量%、軽質無水ケイ酸が0.2～7.5重量%である。

[0060] 好ましい有効成分、光安定化剤、無機塩または塩基性酸化物、崩壊剤、賦形剤、甘味剤、流動化剤および滑沢剤の配合としては、外層に光安定化剤として黄色三二酸化鉄、崩壊剤としてカルメロース、賦形剤として無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロース、甘味剤としてスクラロースおよびアセスルファムカリウム、流動化剤として軽質無水ケイ酸、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、有効成分層に有効成分としてロスバスタチンカルシウム、光安定化剤として黄色三二酸化鉄、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム、崩壊剤としてカルメロース、賦形剤として無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロース、甘味剤としてスクラロースおよびアセスルファムカリウム、流動化剤として軽質無水ケイ酸、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含有すれば、有効成分であるロスバスタチンカルシウムは安定化し、かつ硬度が高く、崩壊時間が短い口腔内崩壊錠剤を製造する

ことができる。

[0061] 上記のような多層構造である場合、製剤全量に対するそれぞれの含有量は、例えば、ロスバスタチンカルシウムが0.01～90重量%、黄色三二酸化鉄が0.01～80重量%、酸化マグネシウムが0.01～80重量%、カルメロースが1～30重量%、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが1～95重量%、スクラロースおよびアセスルファムカリウムが10重量%以下、軽質無水ケイ酸が0.01～15重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.001～2重量%、好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.025～80重量%、黄色三二酸化鉄が0.025～70重量%、酸化マグネシウムが0.025～70重量%、カルメロースが5～25重量%、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが2.5～92.5重量%、スクラロースおよびアセスルファムカリウムが0.01～10重量%、軽質無水ケイ酸が0.1～10重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.001～1重量%、より好ましくはロスバスタチンカルシウムが0.05～70重量%、黄色三二酸化鉄が0.05～50重量%、酸化マグネシウムが0.05～50重量%、カルメロースが7.5～20重量%、無水リン酸水素カルシウムおよび結晶セルロースが5～90重量%、スクラロースおよびアセスルファムカリウムが0.1～7.5重量%、軽質無水ケイ酸が0.2～7.5重量%、ステアリン酸マグネシウムが0.001～0.8重量%である。

[0062] 本製剤は、口腔内崩壊錠剤として有用であり、唾液により、口腔内で速やかに崩壊し、ざらつきを残さずに滑らかに服用可能である。本製剤の崩壊時間は、通常1～60秒、好ましくは1～40秒、さらに好ましくは1～30秒程度である。

[0063] 本製剤の硬度（錠剤硬度計による測定値）は、通常30～70N程度であれば問題の無い値であることが知られているが、本発明の口腔内崩壊錠剤は10～200N、好ましくは30～150N程度である。

[0064] 口腔内崩壊錠を服用する際、有効成分によって苦みを感じる場合がある。

有効成分のロスバスタチンカルシウム自体は、苦みを呈する。しかし、本製剤の場合、有効成分層が有効成分を実質的に含まない外層に覆われているので、苦みをほとんど感じることなく、口腔内で本製剤を崩壊して服用することが可能である。さらに、本製剤中に甘味剤や矯味剤を配合し、苦みを抑制している。

[0065] 本発明において、前もって活性成分を含有し、苦味を抑制した製剤（例えば、粉・粒体）を製造した後、これら製剤とともに上記成分を混合し、錠剤を製造することも可能である。この場合、苦味を抑制した口腔内崩壊錠剤を製造することが可能である。

[0066] なお、本製剤は口腔内で崩壊させることなく服用することや水と一緒に服用することもできる。

実施例

[0067] 以下、実施例、比較例および参考例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらによって制限されるものではない。実施例、比較例および参考例の錠剤は、下記方法によって、製造した。

[0068] 1. 単層錠剤製造法

表1に1錠あたりの錠剤の処方を示す。薬物としては、ロスバスタチンカルシウム（アストラゼネカ製）を用いた。また、光安定化剤として黄色三二酸化鉄（癸巳化成製）、無機塩または塩基性酸化物として水酸化マグネシウム（協和化学工業製）、酸化マグネシウム（ICL industrial products製）および第三リン酸カルシウム（Innophos Inc. 製）を用いた。その他の添加剤として、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製）、無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製）、カルメロース（五徳薬品製）、スクラロース（三栄源エフ・エフ・アイ製）、アセスルファムカリウム（麒麟協和フーズ製）、タウマチン（三栄源エフ・エフ・アイ製）、軽質無水ケイ酸（CABOT製）、ハッカ油（小城製薬製）、オレンジ油（小川香料製）およびステアリン酸マグネシウム（マリクロッド製）を用いた。

製造方法としては、ロスバスタチンカルシウム、無機塩または塩基性酸化

物として、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、第三リン酸カルシウムのいずれかを、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、タウマチン、軽質無水ケイ酸および香料としてーメントールまたはオレンジ油を混合して錠剤用粉末を製した。ステアリン酸マグネシウムを塗布した杵及び臼と、この錠剤用粉末を製剤実験用圧縮試験機ABM100S型静的圧縮機（JTトーシ製）によって打錠し、錠剤とした。なお、無機塩または塩基性酸化物を含有しない製剤として、比較例2を製造した。このときの杵の形状は丸型、直径は6.5 mmを用いた。

[0069] 2. 温度・湿度安定性試験

検体を恒温恒湿槽（ナガノサイエンス製）に入れ、40℃、75%相対湿度下に4、8、12週間保存した。その後、HPLCを用いて、ラクトン体およびその他類縁体量を測定した。

[0070] 3. 硬度試験

錠剤硬度計（ERWEKA International AG製）を用いて測定した。試験は2錠で行い、その平均値を示す。

[0071] 4. 口腔内崩壊試験

第16改正日本薬局方崩壊試験法（補助盤なし、試験液：精製水）に従って崩壊試験機を用いて2錠の崩壊時間を測定した。表中には崩壊時間の最大値を示す。

[0072]

[表1]

(単位：w/w %)

	参考例 1	参考例 2	参考例 3	比較例 1
ロスバスタチンカルシウム	2.45	2.45	2.45	2.45
結晶セルロース	30.28	28.43	28.43	31.19
無水リン酸水素カルシウム	45.33	45.41	45.41	54.40
カルメロース	9.97	9.99	9.99	9.97
水酸化マグネシウム	9.97	—	—	—
酸化マグネシウム	—	9.99	—	—
第三リン酸カルシウム	—	—	9.99	—
スクラロース	0.91	1.36	1.36	0.91
アセスルファムカリウム	0.45	0.45	0.45	0.45
タウマチン	0.09	—	—	0.09
軽質無水ケイ酸	0.36	1.45	1.45	0.36
ハッカ油	0.09	—	—	0.09
オレンジ油	—	0.36	0.36	—
ステアリン酸マグネシウム	0.09	0.09	0.09	0.09
合計	100.00	100.00	100.00	100.00

[0073] 5. 温度安定性試験の結果

40℃、75%相対湿度下に4、8、12週間保存後において、主要な類縁体であるラクトン体の量を表2に、その他類縁体の量を表3に示す。

[0074] [表2]

(単位：%)

保存条件	参考例 1	参考例 2	参考例 3	比較例 1
40℃、75%相対湿度、4週間	N. D.	N. D.	7.32	37.76
40℃、75%相対湿度、8週間	N. D.	N. D.	5.36	37.12
40℃、75%相対湿度、12週間	N. D.	N. D.	8.36	25.47

N. D. : 検出限界以下

[0075] [表3]

(単位：%)

保存条件	参考例 1	参考例 2	参考例 3	比較例 1
40℃、75%相対湿度、4週間	0.21	0.26	0.93	1.15
40℃、75%相対湿度、8週間	0.12	0.21	0.99	1.52
40℃、75%相対湿度、12週間	0.19	0.39	1.70	1.14

その結果、無機塩または塩基性酸化物として水酸化マグネシウム（参考例1）、酸化マグネシウム（参考例2）、第三リン酸カルシウム（参考例3）を用いた製剤は、無機塩または塩基性酸化物を含有しない製剤（比較例1）と比較し、ラクトン体、その他の類縁体量は明らかに低い値となった。また

、参考例 1 および 2 と、参考例 3 の製剤のラクトン体、その他の類縁体量を比べると、参考例 1 および 2 で低い値となった。

[0076] 6. 単層錠剤の硬度、崩壊時間の結果

参考例 1、2、3、比較例 1 の錠剤の硬度および崩壊時間を表 4 に示す。その結果、いずれの錠剤の硬度も 30 N 以上であり、30 秒以内に錠剤が崩壊した。

[0077] [表4]

	参考例 1	参考例 2	参考例 3	比較例 1
錠剤の硬度 (N)	65.5	37.0	34.0	79.0
崩壊時間 (秒)	9.6	10.3	8.5	10.5

[0078] 7. 光安定化剤を含有した単層錠剤製造法

表 5 に 1 錠あたりの錠剤の処方を示す。薬物としては、ロスバスタチンカルシウム（アストラゼネカ社製）を用いた。また、光安定化剤として黄色三二酸化鉄（癸巳化成製）、無機塩または塩基性酸化物として水酸化マグネシウム（協和化学工業製）を用いた。その他の添加剤として、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製）、無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製）、カルメロース（五徳薬品製）、スクラロース（三栄源エフ・エフ・アイ製）、アセスルファムカリウム（麒麟協和フーズ製）、タウマチン（三栄源エフ・エフ・アイ製）タルク（富士タルク工業製）、軽質無水ケイ酸（CABOT製）、シュガーフレーバー（小川香料製）およびステアリン酸マグネシウム（マリクロッド製）を用いた。

製造方法としては、ロスバスタチンカルシウム、黄色三二酸化鉄、水酸化マグネシウム、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、タウマチン、タルク、軽質無水ケイ酸およびシュガーフレーバーを混合して錠剤用粉末を製造した。ステアリン酸マグネシウムを塗布した杵及び臼とこの錠剤用粉末を製剤実験用圧縮試験機ABM100S型静的圧縮機（JTトーチ製）によって打錠し、錠剤とした。なお、光安定化剤である黄色三二酸化鉄を含有しない製剤として、比較例 3 を

製造した。このときの杵の形状は丸型、直径は6.5 mmを用いた。

[0079] 8. 光安定性試験

検体を大型光安定性試験装置（ナガノ科学機械製作所製）に入れ、25℃ 3570ルクスの光を336時間（D65ランプ、積算照度60万ルクス・時間）照射し、HPLCを用いて類縁体量を測定した。

[0080] [表5]

（単位：w/w %）

	比較例 2	参考例 4
ロスバスタチンカルシウム	2.45	2.45
結晶セルロース	30.28	32.27
無水リン酸水素カルシウム	49.86	40.80
カルメロース	9.97	9.97
水酸化マグネシウム	4.99	4.99
スクラロース	1.36	1.36
アセスルファムカリウム	0.45	0.45
タウマチン	0.09	0.09
黄色三二酸化鉄	—	0.27
タルク	—	6.80
軽質無水ケイ酸	0.36	0.36
シュガーフレーバー	0.09	0.09
ステアリン酸マグネシウム	0.09	0.09
合計	100.00	100.00

[0081] 9. 光安定性試験の結果

光照射後の類縁体量の合計を表6に示す。その結果、黄色三二酸化鉄を含有しない比較例2の製剤に比べ、含有する参考例4の製剤の方が類縁体の量は低下したが、その量は約5%であった。

[0082] [表6]

（単位：%）

	比較例 2	参考例 4
類縁体量 合計	12.56	4.86

[0083] 10. 単層錠剤の硬度、崩壊時間の結果

比較例2、参考例4の錠剤の硬度および崩壊時間を表7に示す。その結果、いずれの錠剤の硬度も30N以上であり、30秒以内に錠剤が崩壊した。

[0084] [表7]

	比較例 2	参考例 4
錠剤の硬度 (N)	53.5	49.5
崩壊時間 (秒)	8.1	6.8

[0085] 11. 光安定化剤を含有した多層錠剤製造法

表8、9に1錠あたりの錠剤の処方を示す。薬物としては、ロスバスタチンカルシウム（アストラゼネカ製）を用いた。また、光安定化剤として黄色三二酸化鉄（癸巳化成製）、酸化チタン（東邦チタニウム製）、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム（ICL industrial products製）を用いた。その他の添加剤として、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製）、無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製）、カルメロース（五徳薬品製）、スクラロース（三栄源エフ・エフ・アイ製）、アセスルファムカリウム（キリン協和フーズ製）、タウマチン（三栄源エフ・エフ・アイ製）、軽質無水ケイ酸（CABOT製）、シュガーフレーバー（小川香料製）およびステアリン酸マグネシウム（太平化学産業製）を用いた。

製造方法としては、ロスバスタチンカルシウム、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、酸化マグネシウム、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、タウマチン、軽質無水ケイ酸およびシュガーフレーバーを混合して有効成分層用の混合末を製造した。黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、タウマチン、軽質無水ケイ酸およびシュガーフレーバーを混合して外層用の混合末を製造した。外層用混合末、有効成分層用混合末、外層用混合末の順に、ステアリン酸マグネシウムを塗布した杵及び臼に充填し、製剤実験用圧縮試験機ABM100S型静的圧縮機（JTトーシ製）によって打錠し、錠剤とした。このときの杵の形状は丸型、実施例1～3の直径は6.5mm、実施例4～6の直径は8mmを用いた。

[0086] 12. 光安定性試験法

検体を大型光安定性試験装置（ナガノ科学機械製作所製）に入れ、25℃
3570ルクスの光を168時間（D65ランプ、積算照度60万ルクス・
時間）照射し、HPLCを用いて類縁体量を測定した。

[0087] [表8]

(単位：w/w %)

		実施例 1	実施例 2	実施例 3
外層	結晶セルロース	9.42	9.42	9.42
	無水リン酸水素カルシウム	12.45	12.45	12.45
	カルメロース	2.50	2.50	2.50
	黄色三二酸化鉄	0.06	0.06	0.06
	スクラロース	0.31	0.31	0.31
	アセスルファムカリウム	0.10	0.10	0.10
	タウマチン	0.04	0.04	0.04
	軽質無水ケイ酸	0.08	0.08	0.08
	シュガーフレーバー	0.02	0.02	0.02
	ステアリン酸マグネシウム	0.04	0.04	0.04
	小計	25.02	25.02	25.02
有効成分層	ロソバスタチンカルシウム	2.25	2.25	2.25
	結晶セルロース	18.26	18.26	18.26
	無水リン酸水素カルシウム	18.31	13.31	8.32
	カルメロース	4.99	4.99	4.99
	酸化マグネシウム	4.99	4.99	4.99
	酸化チタン	—	4.99	9.98
	黄色三二酸化鉄	0.12	0.12	0.12
	スクラロース	0.62	0.62	0.62
	アセスルファムカリウム	0.21	0.21	0.21
	軽質無水ケイ酸	0.17	0.17	0.17
	シュガーフレーバー	0.04	0.04	0.04
	小計	49.96	49.96	49.96
外層	結晶セルロース	9.42	9.42	9.42
	無水リン酸水素カルシウム	12.45	12.45	12.45
	カルメロース	2.50	2.50	2.50
	黄色三二酸化鉄	0.06	0.06	0.06
	スクラロース	0.31	0.31	0.31
	アセスルファムカリウム	0.10	0.10	0.10
	タウマチン	0.04	0.04	0.04
	軽質無水ケイ酸	0.08	0.08	0.08
	シュガーフレーバー	0.02	0.02	0.02
	ステアリン酸マグネシウム	0.04	0.04	0.04
	小計	25.02	25.02	25.02
合計		100.00	100.00	100.00

[0088]

[表9]

(単位：w/w %)

		実施例 4	実施例 5	実施例 6
外層	結晶セルロース	14.13	14.13	14.13
	無水リン酸水素カルシウム	18.70	18.70	18.70
	カルメロース	3.74	3.74	3.74
	黄色三二酸化鉄	0.09	0.09	0.09
	スクラロース	0.47	0.47	0.47
	アセスルファムカリウム	0.16	0.16	0.16
	タウマチン	0.06	0.06	0.06
	軽質無水ケイ酸	0.12	0.12	0.12
	シュガーフレイバー	0.03	0.03	0.03
	ステアリン酸マグネシウム	0.02	0.02	0.02
	小計	37.52	37.52	37.52
有効成分層	ロสบスタチンカルシウム	1.12	1.12	1.12
	結晶セルロース	9.13	9.13	9.13
	無水リン酸水素カルシウム	9.15	6.65	4.16
	カルメロース	2.49	2.49	2.49
	酸化マグネシウム	2.49	2.49	2.49
	酸化チタン	—	2.49	4.99
	黄色三二酸化鉄	0.06	0.06	0.06
	スクラロース	0.31	0.31	0.31
	アセスルファムカリウム	0.10	0.10	0.10
	軽質無水ケイ酸	0.08	0.08	0.08
	シュガーフレイバー	0.02	0.02	0.02
	小計	24.97	24.97	24.97
外層	結晶セルロース	14.13	14.13	14.13
	無水リン酸水素カルシウム	18.70	18.70	18.70
	カルメロース	3.74	3.74	3.74
	黄色三二酸化鉄	0.09	0.09	0.09
	スクラロース	0.47	0.47	0.47
	アセスルファムカリウム	0.16	0.16	0.16
	タウマチン	0.06	0.06	0.06
	軽質無水ケイ酸	0.12	0.12	0.12
	シュガーフレイバー	0.03	0.03	0.03
	ステアリン酸マグネシウム	0.02	0.02	0.02
	小計	37.52	37.52	37.52
合計		100.00	100.00	100.00

[0089] 13. 光安定性試験の結果

光照射後の類縁体量の合計を表10に示す。その結果、単層錠剤である参考例4の黄色三二酸化鉄の量は、0.27w/w%に対し、多層錠剤である実施例1～6の黄色三二酸化鉄の合計量は、0.24w/w%であり、実施例のほうが黄色三二酸化鉄の量が少ないにもかかわらず、類縁体の量は著しく低減することができた。さらに、酸化チタンを含有する製剤であれば、類

縁体量はさらに低減することが明らかとなったが、服用すると舌や口腔内がやや白くなった。

[0090] [表10]

(単位：%)

	実施例 1	実施例 2	実施例 3
類縁体量 合計	1. 9 4	0. 9 2	0. 6 8

	実施例 4	実施例 5	実施例 6
類縁体量 合計	1. 8 7	0. 9 4	0. 7 0

[0091] 1 4. 錠剤の硬度、崩壊時間の結果

実施例 1 ～ 6 の錠剤の硬度および崩壊時間を表 1 1 に示す。その結果、いずれの錠剤の硬度も 3 0 N 以上であり、3 0 秒以内に錠剤が崩壊した。

[0092] [表11]

	実施例 1	実施例 2	実施例 3
錠剤の硬度 (N)	8 7. 5	6 7. 5	6 3. 5
崩壊時間 (秒)	1 0. 0	1 1. 9	1 4. 8

	実施例 4	実施例 5	実施例 6
錠剤の硬度 (N)	1 3 9. 0	1 2 5. 5	1 2 1. 5
崩壊時間 (秒)	1 2. 1	2 5. 1	2 8. 0

[0093] 1 5. 光安定化剤の含有量を変更した多層錠剤製造法

表 1 2、1 3 に 1 錠あたりの錠剤の処方を示す。薬物としては、ロスバスタチンカルシウム（アストラゼネカ製）を用いた。また、光安定化剤として黄色三二酸化鉄（癸巳化成製）、無機塩または塩基性酸化物として酸化マグネシウム（富田製薬製）を用いた。その他の添加剤として、結晶セルロース（旭化成ケミカルズ製）、無水リン酸水素カルシウム（協和化学工業製）、カルメロース（五徳薬品製）、スクラロース（三栄源エフ・エフ・アイ製）、アセスルファムカリウム（キリン協和フーズ製）、タウマチン（三栄源エフ・エフ・アイ製）、軽質無水ケイ酸（CABOT製）、シュガーフレーバー（小川香料製）およびステアリン酸マグネシウム（太平化学産業製）を用いた。

製造方法としては、ロスバスタチンカルシウム、黄色三二酸化鉄、酸化マ

グネシウム、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、タウマチン、軽質無水ケイ酸およびシュガーフレーバーを混合して有効成分層用の混合末を製造した。黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、タウマチン、軽質無水ケイ酸およびシュガーフレーバーを混合して外層用の混合末を製造した。外層用混合末、有効成分層用混合末、外層用混合末の順に、ステアリン酸マグネシウムを塗布した杵及び臼に充填し、製剤実験用圧縮試験機ABM100S型静的圧縮機（JTトリーシ製）によって打錠し、錠剤とした。このときの杵の形状は丸型、実施例7～9及び比較例3の杵の直径は6.5 mmであった。

[0094] 16. 光安定性試験

実施例1～6と同様である。

[0095]

[表12]

(単位: w/w %)

		実施例 7	実施例 8	実施例 9
外層	結晶セルロース	9.48	9.44	9.42
	無水リン酸水素カルシウム	12.44	12.45	12.45
	カルメロース	2.49	2.50	2.50
	黄色三二酸化鉄	0.02	0.04	0.06
	スクラロース	0.31	0.31	0.31
	アセスルファムカリウム	0.10	0.10	0.10
	タウマチン	0.02	0.02	0.04
	軽質無水ケイ酸	0.08	0.08	0.08
	シュガーフレーバー	0.02	0.02	0.02
	ステアリン酸マグネシウム	0.04	0.04	0.04
	小計	25.00	25.00	25.02
有効成分層	ロスバスタチンカルシウム	2.25	2.25	2.25
	結晶セルロース	18.37	18.30	18.26
	無水リン酸水素カルシウム	18.29	18.30	18.30
	カルメロース	4.99	4.99	4.99
	酸化マグネシウム	4.99	4.99	4.99
	黄色三二酸化鉄	0.04	0.08	0.12
	スクラロース	0.62	0.62	0.62
	アセスルファムカリウム	0.21	0.21	0.21
	タウマチン	0.04	0.04	—
	軽質無水ケイ酸	0.17	0.17	0.17
	シュガーフレーバー	0.04	0.04	0.04
	小計	50.00	50.00	49.96
外層	結晶セルロース	9.48	9.44	9.42
	無水リン酸水素カルシウム	12.44	12.45	12.45
	カルメロース	2.49	2.50	2.50
	黄色三二酸化鉄	0.02	0.04	0.06
	スクラロース	0.31	0.31	0.31
	アセスルファムカリウム	0.10	0.10	0.10
	タウマチン	0.02	0.02	0.04
	軽質無水ケイ酸	0.08	0.08	0.08
	シュガーフレーバー	0.02	0.02	0.02
	ステアリン酸マグネシウム	0.04	0.04	0.04
	小計	25.00	25.00	25.02
合計		100.00	100.00	100.00

[0096]

[表13]

(単位：w/w %)

		比較例 3
外層	結晶セルロース	9.48
	無水リン酸水素カルシウム	12.45
	カルメロース	2.50
	黄色三二酸化鉄	—
	スクラロース	0.31
	アセスルファムカリウム	0.10
	タウマチン	0.02
	軽質無水ケイ酸	0.08
	シュガーフレーバー	0.02
	ステアリン酸マグネシウム	0.04
	小計	25.00
有効成分層	ロสบاستアチンカルシウム	2.25
	結晶セルロース	18.38
	無水リン酸水素カルシウム	18.30
	カルメロース	4.99
	酸化マグネシウム	4.99
	黄色三二酸化鉄	—
	スクラロース	0.62
	アセスルファムカリウム	0.21
	タウマチン	0.04
	軽質無水ケイ酸	0.17
	シュガーフレーバー	0.04
	小計	50.00
外層	結晶セルロース	9.48
	無水リン酸水素カルシウム	12.45
	カルメロース	2.50
	黄色三二酸化鉄	—
	スクラロース	0.31
	アセスルファムカリウム	0.10
	タウマチン	0.02
	軽質無水ケイ酸	0.08
	シュガーフレーバー	0.02
	ステアリン酸マグネシウム	0.04
	小計	25.00
合計		100.00

[0097] 17. 光安定性試験の結果

光照射後の類縁体量の合計を表14に示す。その結果、黄色三二酸化鉄を

含まない比較例 3 に対し、黄色三二酸化鉄を 0.08 w/w % 以上含む実施例 7 ~ 9 の類縁体量は著しく低減することができた。黄色三二酸化鉄の配合量が多いほど、類縁体の生成量が減ることもわかった。

[0098] [表14]

		(単位：%)			
		実施例 7	実施例 8	実施例 9	比較例 3
類縁体量	合計	3.37	2.68	2.38	6.21

産業上の利用可能性

[0099] ロスバスタチンまたはその塩を含有する口腔内崩壊錠について、光や温度・湿度に対して安定であり、実用的なレベルの錠剤を供することが可能となる。さらに、ロスバスタチンまたはその塩と他の医薬品の合剤とする口腔内崩壊錠を製造することができる。

請求の範囲

- [請求項1] 有効成分としての (E) - 7 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - イソプロピル - 2 - [メチル (メチルスルホニル) アミノ] ピリミジン - 5 - イル] - (3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸または薬学的に認容できるその塩、光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を含有する多層錠剤。
- [請求項2] 有効成分を含有する有効成分層、および有効成分層と隣接する外層からなる二層構造である請求項 1 記載の多層錠剤。
- [請求項3] 有効成分を含有する有効成分層、および有効成分層を挟む外層を含む請求項 1 記載の多層錠剤。
- [請求項4] 三層構造である請求項 3 記載の多層錠剤。
- [請求項5] 有効成分層に光安定化剤を含有する請求項 2 ～ 4 のいずれかに記載の多層錠剤。
- [請求項6] 有効成分層に無機塩または塩基性酸化物を含有する請求項 2 ～ 4 のいずれかに記載の多層錠剤。
- [請求項7] 有効成分層に光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を含有する請求項 2 ～ 4 のいずれかに記載の多層錠剤。
- [請求項8] 少なくとも 1 つの外層に光安定化剤を含有する請求項 2 ～ 4 のいずれかに記載の多層錠剤。
- [請求項9] 有効成分層に光安定化剤、および無機塩または塩基性酸化物を含有し、少なくとも 1 つの外層に光安定化剤を含有する請求項 2 ～ 4 のいずれかに記載の多層錠剤。
- [請求項10] 光安定化剤が食用タール色素、食用レーキ化したタール色素、食用天然色素、酸化鉄および酸化チタンからなる群から選択される 1 以上である請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の多層錠剤。
- [請求項11] 光安定化剤が食用赤色 2 号、食用赤色 3 号、食用赤色 102 号、食用赤色 104 号、食用赤色 105 号、食用赤色 106 号、食用黄色 4 号、食用黄色 5 号、食用緑色 3 号、食用青色 1 号、食用青色 2 号、食用

赤色 3 号アルミニウムレーキ、食用黄色 4 号アルミニウムレーキ、食用黄色 5 号アルミニウムレーキ、食用青色 1 号アルミニウムレーキ、食用青色 2 号アルミニウムレーキ、カルミン、銅クロロフィリンナトリウム、銅クロロフィル、ベンガラ、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、黄酸化鉄および酸化チタンからなる群から選択される 1 以上である請求項 10 記載の多層錠剤。

[請求項12] 光安定化剤が三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、黄酸化鉄および酸化チタンからなる群から選択される 1 以上である請求項 10 記載の多層錠剤。

[請求項13] 光安定化剤が黄色三二酸化鉄である請求項 10 記載の多層錠剤。

[請求項14] 無機塩または塩基性酸化物が酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化ナトリウム、ケイ酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、酢酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、無水炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム水和物およびクエン酸ナトリウム水和物からなる群から選択される 1 以上である請求項 1～10 のいずれかに記載の多層錠剤。

[請求項15] 無機塩または塩基性酸化物が酸化マグネシウムである請求項 14 記載の多層錠剤。

[請求項16] 光安定化剤が黄色三二酸化鉄であり、無機塩または塩基性酸化物が酸化マグネシウムである請求項 1～15 のいずれかに記載の多層錠剤。

[請求項17] 有効成分が (E) - 7 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - イソプロピル - 2 - [メチル (メチルスルホニル) アミノ] ピリミジン - 5 - イル] - (3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸のカルシウム塩である請求項 1～16 のいずれかに記載の多層錠剤。

[請求項18] 口腔内崩壊錠剤である請求項 1～17 のいずれかに記載の多層錠剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/081526

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/505(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P9/10(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)

A61K31/505, A61K9/20, A61K47/02, A61P3/06, A61P9/10, 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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/057103 A1 (Kowa Co., Ltd.), 03 May 2012 (03.05.2012), examples	1, 2, 5-8, 10-18
Y	& JP 2012-144564 A examples	1-18
Y	WO 2008/035128 A1 (RICHTER GEDEON NYRT.), 27 March 2008 (27.03.2008), examples & US 2009/0297599 A1 examples; tables 1, 2 & JP 2010-503723 A & EP 2063868 A1 & DE 602007010797 D & CA 2662919 A	1-18

☒ 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
19 January 2016 (19.01.16)

Date of mailing of the international search report
02 February 2016 (02.02.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/081526

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2013-35797 A (Kyowa Pharmaceutical Industry Co., Ltd.), 21 February 2013 (21.02.2013), examples (Family: none)	1-18
Y	WO 2010/087462 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 05 August 2010 (05.08.2010), examples & US 2011/0305758 A1 examples & JP 5591128 B & EP 2382971 A1 & CN 102300563 A	1-18

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K31/505(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P9/10(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（IPC））

Int.Cl. A61K31/505, A61K9/20, A61K47/02, A61P3/06, A61P9/10, 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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)

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
X	WO 2012/057103 A1（興和株式会社）2012.05.03, 実施例等 & JP 2012-144564 A, 実施例等	1, 2, 5-8, 10-18
Y		1-18
Y	WO 2008/035128 A1 (RICHTER GEDEON NYRT.) 2008.03.27, 実施例等 & US 2009/0297599 A1, EXAMPLES, TABLE 1, 2 & JP 2010-503723 A & EP 2063868 A1 & DE 602007010797 D & CA 2662919 A	1-18

☒ 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

19.01.2016

国際調査報告の発送日

02.02.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

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）

安藤 公祐

4U

4496

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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 2013-35797 A (共和薬品工業株式会社) 2013. 02. 21, 実施例等 (ファミリーなし)	1-18
Y	WO 2010/087462 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2010. 08. 05, 実施例 等 & US 2011/0305758 A1, EXAMPLES & JP 5591128 B & EP 2382971 A1 & CN 102300563 A	1-18