



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2017-0083071  
(43) 공개일자 2017년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/209 (2013.01)  
A61K 31/505 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2017-7015106  
(22) 출원일자(국제) 2015년11월10일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2017년06월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/JP2015/081526  
(87) 국제공개번호 WO 2016/076280  
국제공개일자 2016년05월19일  
(30) 우선권주장  
JP-P-2014-228516 2014년11월11일 일본(JP)

(71) 출원인  
시오노기 앤드 컴파니, 리미티드  
일본국 오사카, 오사카-시, 추오-쿠, 도쇼-마치  
3-초메 1-8  
(72) 발명자  
하야시 겐타로  
일본 효고켄 아마가사키시 구이세 테라지마 2초메  
1반 3고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내  
도요다 도시타다  
일본 효고켄 아마가사키시 구이세 테라지마 2초메  
1반 3고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내  
무구루마 요시쓰구  
일본 효고켄 아마가사키시 구이세 테라지마 2초메  
1반 3고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내  
(74) 대리인  
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **광에 대해서 불안정한 약물을 함유하는 다층 정제**

**(57) 요약**

로스바스타틴 또는 그의 염을 함유하고, 광에 대해서 안정한 구강내 붕괴 정제를 제공한다. 유효 성분으로서의 로스바스타틴 또는 약학적으로 용인할 수 있는 그의 염, 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하는 다층 정제로 하는 것에 의해, 광, 온도 및 습도에 대해서 안정한 구강내 붕괴정을 제공할 수 있다.

(52) CPC특허분류

**A61K 47/02** (2013.01)

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

유효 성분으로서의 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-아이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일]-(3R,5S)-3,5-다이하이드록시헵트-6-엔산 또는 약학적으로 용인할 수 있는 그의 염, 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하는 다층 정제.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

유효 성분을 함유하는 유효 성분층, 및 유효 성분층과 인접하는 외층으로 이루어지는 이층 구조인 다층 정제.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

유효 성분을 함유하는 유효 성분층, 및 유효 성분층을 사이에 두는 외층을 포함하는 다층 정제.

**청구항 4**

제 3 항에 있어서,

삼층 구조인 다층 정제.

**청구항 5**

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

유효 성분층에 광 안정화제를 함유하는 다층 정제.

**청구항 6**

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

유효 성분층에 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하는 다층 정제.

**청구항 7**

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

유효 성분층에 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하는 다층 정제.

**청구항 8**

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 1개의 외층에 광 안정화제를 함유하는 다층 정제.

**청구항 9**

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

유효 성분층에 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하고, 적어도 1개의 외층에 광 안정화제를 함유하는 다층 정제.

**청구항 10**

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

광 안정화제가 식용 타르 색소, 식용 레이크화한 타르 색소, 식용 천연 색소, 산화철 및 산화 타이타늄으로 이

루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상인 다층 정제.

**청구항 11**

제 10 항에 있어서,

광 안정화제가 식용 적색 2호, 식용 적색 3호, 식용 적색 102호, 식용 적색 104호, 식용 적색 105호, 식용 적색 106호, 식용 황색 4호, 식용 황색 5호, 식용 녹색 3호, 식용 청색 1호, 식용 청색 2호, 식용 적색 3호 알루미늄 레이크, 식용 황색 4호 알루미늄 레이크, 식용 황색 5호 알루미늄 레이크, 식용 청색 1호 알루미늄 레이크, 식용 청색 2호 알루미늄 레이크, 카민, 구리 클로로필린 나트륨, 구리 클로로필, 벵갈라, 삼이산화철, 황색 삼이산화철, 흑산화철, 황산화철 및 산화 타이타늄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상인 다층 정제.

**청구항 12**

제 10 항에 있어서,

광 안정화제가 삼이산화철, 황색 삼이산화철, 흑산화철, 황산화철 및 산화 타이타늄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상인 다층 정제.

**청구항 13**

제 10 항에 있어서,

광 안정화제가 황색 삼이산화철인 다층 정제.

**청구항 14**

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

무기염 또는 염기성 산화물이 산화 마그네슘, 수산화 마그네슘, 탄산 마그네슘, 수산화 알루미늄 나트륨, 수산화 알루미늄 겔, 수산화 알루미늄 · 탄산수소 나트륨 공침물(共沈物), 수산화 나트륨, 규산 칼슘, 제 3 인산 칼슘, 아세트산 칼슘, 글루콘산 칼슘, 글리세롤 인산 칼슘, 탄산 칼슘, 무수 탄산 나트륨, 탄산 나트륨 수화물 및 시트르산 나트륨 수화물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상인 다층 정제.

**청구항 15**

제 14 항에 있어서,

무기염 또는 염기성 산화물이 산화 마그네슘인 다층 정제.

**청구항 16**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

광 안정화제가 황색 삼이산화철이고, 무기염 또는 염기성 산화물이 산화 마그네슘인 다층 정제.

**청구항 17**

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

유효 성분이 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-아이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일]-(3R,5S)-3,5-다이하이드록시헵트-6-엔산의 칼슘염인 다층 정제.

**청구항 18**

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

구강내 붕괴 정제인 다층 정제.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은, 유효 성분으로서의 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-아이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일]-(3R,5S)-3,5-다이하이드록시헵트-6-엔산 또는 약학적으로 용인할 수 있는 그의 염(로스바스타틴 또는 그의 염), 특히 로스바스타틴의 칼슘염(로스바스타틴 칼슘), 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하는 이중 정제, 삼중 정제 및 다중 정제로 하는 것에 의해, 광이나 온도·습도에 대해서 안정한 정제, 바람직하게는 구강내 붕괴 정제에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-아이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일]-(3R,5S)-3,5-다이하이드록시헵트-6-엔산 또는 약학적으로 용인할 수 있는 그의 염(로스바스타틴 또는 그의 염), 특히 로스바스타틴의 칼슘염(로스바스타틴 칼슘, Monocalcium bis((3R,5S,6E)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methanesulfonyl(methyl)amino]pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate))은, 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 CoA 리덕테이스(HMG CoA 리덕테이스)의 저해제로서, 유럽 특허출원 제0521471호 및 Bioorganic and Medicinal Chemistry(1997), 5(2), 제437~444페이지에 기재되어 있고, 또한 고콜레스테롤혈증, 고지혈단백혈증 및 아테롬성 동맥경화증의 치료를 위해서 유용하다.

[0003] 로스바스타틴, 특히 로스바스타틴 칼슘은, 일정한 조건하, 특히 광이나 온도·습도에 의해 분해된다. 이것에 의해, 생성물의 조제 및 양호한 저장 기한을 갖는 의약 조성물을 얻는 것이 곤란해진다.

[0004] 로스바스타틴을 안정화시키는 조성물의 문헌으로서, 이하의 문헌을 들 수 있다. 특허문헌 1에는, 로스바스타틴 및 안정화제로서 삼염기 인산염을 함유하는 의약 조성물이, 특허문헌 2에는, 로스바스타틴의 아몰피스 및 안정화제로서 수산화 마그네슘 및/또는 아세트산 칼슘을 함유하는 의약 조성물이, 특허문헌 3에는, 로스바스타틴 및 안정화제를 함유한 소정(素錠)에 하이프로멜로스를 피복한 조성물에 대해서, 각각 기재되어 있다. 그러나, 이들 문헌의 조성물이더라도, 광이나 온도·습도에 대해 충분히 안정화되었다고는 말할 수 없다.

[0005] 광에 대해서 불안정한 약물을 보호하는 제형으로서, 광에 불안정한 약물을 함유하는 내핵정과 그것을 덮는 외층을 포함하는 유크정제가 개시되어 있다(특허문헌 4~6). 그러나, 외층을 타정해서 일단 정제를 제조하고, 그 외층의 정제 위에 내핵정을 놓고, 재차 타정할 필요가 있으므로, 제조법이 매우 번잡해진다. 또한, 타정기의 트러블에 의해, 내핵정의 위치 어긋남이 발생하고, 또한 복수의 내핵정제를 포함하는 경우가 있다.

[0006] 서로 불안정한 약물을 함유하는 경우, 상이한 층에 약물을 함유시켜, 다중 정제로 하는 경우가 있다(특허문헌 7~9). 그러나, 당해 제제가 광이나 온도에 대해서 불안정한 약물에 적용할 수 있다는 것은 개시되어 있지 않다.

[0007] 광에 대해서 불안정한 약물을 보호하기 위해서, 당해 약물을 함유하는 제제를 광 안정화제에 의해 피복하거나, 제제를 알루미늄으로 포장하거나 한다. 그러나, 전자의 경우, 제제를 피복하는 것에 의해 제제의 붕괴성이 느려져, 붕괴성이 빠른 제제, 특히 구강내 붕괴 정제에 적용하는 것은 곤란하다. 또한, 후자의 경우, 포장비가 높아지거나, 포장 공정이 번잡해질 가능성이 있다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0008] (특허문헌 0001) 일본 특허공개 2001-206877
- (특허문헌 0002) 일본 특허공표 2010-503723
- (특허문헌 0003) 국제공개 W02010/030201
- (특허문헌 0004) 국제공개 W02010/087462
- (특허문헌 0005) 국제공개 W02010/134540
- (특허문헌 0006) 일본 특허공개 2013-133291
- (특허문헌 0007) 국제공개 W02012/074110
- (특허문헌 0008) 일본 특허공표 2005-518360

(특허문헌 0009) 일본 특허공표 2009-545561

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0009] 따라서, 광이나 온도·습도에 대해 안정적인, 로스바스타틴 또는 그의 염, 특히 로스바스타틴의 칼슘염의 구강 내 붕괴 정제가 요구되고 있었다.

**과제의 해결 수단**

[0010] 본 발명자들은, 광이나 온도·습도에 대해 안정적이고, 또한 구강내에서 빠르게 붕괴되는 로스바스타틴의 구강 내 붕괴정을 개발하기 위해서 예의 검토한 결과, 최적인 처방을 발견하여, 본 발명을 완성하기에 이르렀다. 구체적으로는, 유효 성분인 로스바스타틴 또는 그의 염을 함유하는 유효 성분층, 및 유효 성분층과 인접하는 외층으로 이루어지는 이층 구조인 다층 정제, 또는 유효 성분인 로스바스타틴 또는 그의 염을 함유하는 유효 성분층, 및 유효 성분층을 사이에 두는 외층을 포함하는 다층 정제이다.

[0011] 즉, 본 발명은,

[0012] (1) 유효 성분으로서의 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-아이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일]-(3R,5S)-3,5-다이하이드록시헵트-6-엔산 또는 약학적으로 용인할 수 있는 그의 염, 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하는 다층 정제,

[0013] (2) 유효 성분을 함유하는 유효 성분층, 및 유효 성분층과 인접하는 외층으로 이루어지는 이층 구조인 상기 (1)에 기재된 다층 정제,

[0014] (3) 유효 성분을 함유하는 유효 성분층, 및 유효 성분층을 사이에 두는 외층을 포함하는 상기 (1)에 기재된 다층 정제,

[0015] (4) 삼층 구조인 상기 (3)에 기재된 다층 정제,

[0016] (5) 유효 성분층에 광 안정화제를 함유하는 상기 (2) 내지 (4) 중 어느 하나에 기재된 다층 정제,

[0017] (6) 유효 성분층에 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하는 상기 (2) 내지 (4) 중 어느 하나에 기재된 다층 정제,

[0018] (7) 유효 성분층에 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하는 상기 (2) 내지 (4) 중 어느 하나에 기재된 다층 정제,

[0019] (8) 적어도 1개의 외층에 광 안정화제를 함유하는 상기 (2) 내지 (4) 중 어느 하나에 기재된 다층 정제,

[0020] (9) 유효 성분층에 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하고, 적어도 1개의 외층에 광 안정화제를 함유하는 상기 (2) 내지 (4) 중 어느 하나에 기재된 다층 정제,

[0021] (10) 광 안정화제가 식용 타르 색소, 식용 레이크화한 타르 색소, 식용 천연 색소, 산화철 및 산화 타이타늄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상인 상기 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 기재된 다층 정제,

[0022] (11) 광 안정화제가 식용 적색 2호, 식용 적색 3호, 식용 적색 102호, 식용 적색 104호, 식용 적색 105호, 식용 적색 106호, 식용 황색 4호, 식용 황색 5호, 식용 녹색 3호, 식용 청색 1호, 식용 청색 2호, 식용 적색 3호 알루미늄 레이크, 식용 황색 4호 알루미늄 레이크, 식용 황색 5호 알루미늄 레이크, 식용 청색 1호 알루미늄 레이크, 식용 청색 2호 알루미늄 레이크, 카민, 구리 클로로필린 나트륨, 구리 클로로필, 벵갈라, 삼이산화철, 황색 삼이산화철, 흑산화철, 황산화철 및 산화 타이타늄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상인 상기 (10)에 기재된 다층 정제,

[0023] (12) 광 안정화제가 삼이산화철, 황색 삼이산화철, 흑산화철, 황산화철 및 산화 타이타늄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상인 상기 (10)에 기재된 다층 정제,

[0024] (13) 광 안정화제가 황색 삼이산화철인 상기 (10)에 기재된 다층 정제,

[0025] (14) 무기염 또는 염기성 산화물이 산화 마그네슘, 수산화 마그네슘, 탄산 마그네슘, 수산화 알루미늄나

마그네슘, 수산화 알루미늄, 수산화 알루미늄 겔, 수산화 알루미늄·탄산수소 나트륨 공침물(共沈物), 수산화 나트륨, 규산 칼슘, 제 3 인산 칼슘, 아세트산 칼슘, 글루콘산 칼슘, 글리세롤 인산 칼슘, 탄산 칼슘, 무수 탄산 나트륨, 탄산 나트륨 수화물 및 시트르산 나트륨 수화물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상인 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 기재된 다층 정제,

[0026] (15) 무기염 또는 염기성 산화물이 산화 마그네슘인 상기 (14)에 기재된 다층 정제,

[0027] (16) 광 안정화제가 황색 삼이산화철이고, 무기염 또는 염기성 산화물이 산화 마그네슘인 상기 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 다층 정제,

[0028] (17) 유효 성분이 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-아이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일]-(3R,5S)-3,5-다이하이드록시헵트-6-엔산의 칼슘염인 상기 (1) 내지 (16) 중 어느 하나에 기재된 다층 정제,

[0029] (18) 구강내 붕괴 정제인 상기 (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 기재된 다층 정제

[0030] 에 관한 것이다.

### 발명의 효과

[0031] 본 발명의 구강내 붕괴 정제(이하, 「본 제제」라고 한다)는, 광이나 온도에 대한 안정성을 높임과 더불어, 정제 경도가 높고, 더욱이 구강내 붕괴 시간이 빠른 구강내 붕괴 정제이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 본 명세서 중, 유효 성분(약물)은, (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-아이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일]-(3R,5S)-3,5-다이하이드록시헵트-6-엔산 또는 약학적으로 용인할 수 있는 그의 염(이하, 「로스바스타틴」이라고 약칭하는 경우가 있다), 특히 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-아이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일]-(3R,5S)-3,5-다이하이드록시헵트-6-엔산의 칼슘염(이하, 「로스바스타틴 칼슘」이라고 약칭하는 경우가 있다)이다. 이 화합물에 대해서는, 유럽 특허출원 제0521471호 및 Bioorganic and Medicinal Chemistry(1997)에 기재되어 있다.

[0033] 본 제제 중의 유효 성분(약물)의 함량은, 약효를 일으키는 양이면 된다. 예를 들면, 제제 전량에 대해서, 0.01~90중량%, 바람직하게는 0.025~80중량%, 보다 바람직하게는 0.05~70중량%이다. 이들 함량보다 많으면 정제의 붕괴성이 느려질 가능성이 있고, 적으면 제제 자체가 대형화되거나 다량의 정제를 복용해야 할 우려가 있다.

[0034] 본 명세서 중의 제제의 구조로서는, 로스바스타틴 또는 약학적으로 용인되는 그의 염의 광 안정성을 향상시키기 위해서, 다층 정제인 것이 바람직하다. 다층 정제란, 층 성분이 이층 이상이 된 정제이다. 본 제제의 구조로서는, 1) 유효 성분인 로스바스타틴 또는 약학적으로 용인할 수 있는 그의 염을 함유하는 유효 성분층, 및 유효 성분층과 인접하는 외층으로 이루어지는 이층 구조, 또는 2) 유효 성분인 로스바스타틴 또는 약학적으로 용인할 수 있는 그의 염을 함유하는 유효 성분층, 및 유효 성분층을 사이에 두는 외층을 포함하는 삼층 이상의 다층 구조이다. 다층 구조에 있어서, 바람직하게는 유효 성분인 로스바스타틴 또는 약학적으로 용인할 수 있는 그의 염을 함유하는 유효 성분층, 및 유효 성분층을 사이에 두는 외층을 포함하는 삼층 구조이다. 또한, 유효 성분층 및 외층 중에는, 로스바스타틴 이외의 다른 유효 성분을 함유할 수 있다. 유효 성분층의 함량은, 제제 전량에 대해, 20~80중량%, 바람직하게는 30~70중량%, 보다 바람직하게는 40~60중량%이다. 외층의 함량은, 제제 전량에 대해, 유효 성분층의 함량을 뺀 나머지의 함량이 된다.

[0035] 본 제제는, 로스바스타틴 또는 약학적으로 용인되는 그의 염의 광 안정성을 향상시키기 위해서, 광 안정화제를 함유한다. 광 안정화제는, 다층 구조의 제제에 있어서, 어느 층에 배합해도 되지만, 바람직하게는, 유효 성분을 함유하는 유효 성분층에 배합하면 된다.

[0036] 본 명세서 중, 광 안정화제로서는, 로스바스타틴, 특히 로스바스타틴 칼슘이 광에 대해 안정화될 수 있는 첨가물이면 되고, 일본 약국방, 일본 약국방외 의약품 규격, 의약품 첨가물 규격 및 식품 첨가물 공정서에 수재(收載)되어 있는 것을 사용할 수 있다. 예를 들면, 식용 타르 색소, 식용 레이크화한 타르 색소, 식용 천연 색소, 산화철, 산화 타이타늄 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 식용 적색 2호, 식용 적색 3호, 식용 적색 102호, 식용 적색 104호, 식용 적색 105호, 식용 적색 106호, 식용 황색 4호, 식용 황색 5호, 식용 녹색 3호, 식용 청색 1호, 식용 청색 2호, 식용 적색 3호 알루미늄 레이크, 식용 황색 4호 알루미늄 레이크, 식용 황색 5호 알루미늄 레이크, 식용 청색 1호 알루미늄 레이크, 식용 청색 2호 알루미늄 레이크, 카민, 구리 클로로필린 나트륨, 구리 클로로필, 벵갈라, 삼이산화철, 황색 삼이산화철, 흑산화철, 황산화철, 산화 타이타늄 등을 들 수 있다. 보다

바람직하게는, 삼이산화철, 황색 삼이산화철, 흑산화철, 황산화철, 산화 타이타늄이고, 특히 바람직하게는 황색 삼이산화철이다.

- [0037] 본 명세서 중의 광 안정화제의 함량은, 로스바스타틴, 특히 로스바스타틴 칼슘이 광에 대해 안정화되는 양이면 된다. 예를 들면, 제제 전량에 대해서, 0.01~80중량%, 바람직하게는 0.025~70중량%, 보다 바람직하게는 0.05~50중량%이다. 이들 함량보다 많으면 제제를 제조할 수 없을 우려가 있고, 적으면 광 안정화가 불충분할 우려가 있다.
- [0038] 본 제제는, 로스바스타틴 또는 약학적으로 용인되는 그의 염의 온도·습도에 대한 안정성을 향상시키기 위해서, 무기염 또는 염기성 산화물을 함유한다. 무기염이란, 무기산인 수소를 금속으로 치환해서 생기는 염 또는 무기질이다. 염기성 산화물이란, 물과 반응해서 염기를 생성하거나, 또는 산과 반응해서 염을 생성하는 금속 원소의 산화물이다. 무기염 또는 염기성 산화물은, 다층 구조의 제제에 있어서, 어느 층에 배합해도 되지만, 바람직하게는, 유효 성분을 함유하는 유효 성분층에 배합하면 된다.
- [0039] 본 명세서 중, 무기염 또는 염기성 산화물로서는, 로스바스타틴, 특히 로스바스타틴 칼슘이 안정화되는 첨가물이면 되고, 일본 약국방, 일본 약국방외 의약품 규격, 의약품 첨가물 규격 및 식품 첨가물 공정서에 수재되어 있는 것을 사용할 수 있다. 예를 들면, 산화 마그네슘, 수산화 마그네슘, 탄산 마그네슘, 수산화 알루미늄, 마그네슘, 수산화 알루미늄, 수산화 알루미늄 겔, 수산화 알루미늄·탄산수소 나트륨 공침물, 수산화 나트륨, 규산 칼슘, 제 3 인산 칼슘, 아세트산 칼슘, 글루콘산 칼슘, 글리세롤 인산 칼슘, 탄산 칼슘, 무수 탄산 나트륨, 탄산 나트륨 수화물, 시트르산 나트륨 수화물이다. 바람직하게는, 산화 마그네슘이다.
- [0040] 본 명세서 중의 무기염 또는 염기성 산화물의 함량은, 로스바스타틴, 특히 로스바스타틴 칼슘이 온도 및 수분(습도)에 대해 안정화되는 양이면 된다. 예를 들면, 제제 전량에 대해서, 0.01~80중량%, 바람직하게는 0.025~70중량%, 보다 바람직하게는 0.05~50중량%이다. 이들 함량보다 많으면 제제를 제조할 수 없을 가능성이 있고, 적으면 안정화, 특히 고온 다습하에서 안정화될 수 없을 우려가 있다.
- [0041] 본 제제에 있어서, 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물은 병용할 수 있다. 바람직한 조합으로서, 광 안정화제가 황색 삼이산화철 및/또는 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물이 산화 마그네슘이다.
- [0042] 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 병용하는 경우, 바람직한 조합 및 그의 함량은, 광 안정화제가 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물이 산화 마그네슘인 경우, 제제 전량에 대해서, 황색 삼이산화철이 0.01~80중량%, 산화 마그네슘이 0.01~80중량%, 바람직하게는, 황색 삼이산화철이 0.025~70중량%, 산화 마그네슘이 0.025~70중량%, 보다 바람직하게는, 황색 삼이산화철이 0.05~50중량%, 산화 마그네슘이 0.05~50중량%이다. 광 안정화제가 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물이 산화 마그네슘인 경우, 제제 전량에 대해서, 산화 타이타늄이 0.01~80중량%, 산화 마그네슘이 0.01~80중량%, 바람직하게는, 산화 타이타늄이 0.025~70중량%, 산화 마그네슘이 0.025~70중량%, 보다 바람직하게는, 산화 타이타늄이 0.05~50중량%, 산화 마그네슘이 0.05~50중량%이다. 광 안정화제가 황색 삼이산화철 및 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물이 산화 마그네슘인 경우, 제제 전량에 대해서, 황색 삼이산화철 및 산화 타이타늄이 0.01~80중량%, 산화 마그네슘이 0.01~80중량%, 바람직하게는, 산화 타이타늄이 0.025~70중량%, 산화 마그네슘이 0.025~70중량%, 보다 바람직하게는, 산화 타이타늄이 0.05~50중량%, 산화 마그네슘이 0.05~50중량%이다.
- [0043] 본 제제는 붕괴제를 함유해도 되고, 일본 약국방, 일본 약국방외 의약품 규격, 의약품 첨가물 규격 및 식품 첨가물 공정서에 수재되어 있는 붕괴제를 사용할 수 있다. 예를 들면, 카멜로스, 크로스포비돈, 크로스카멜로스 나트륨, 카멜로스 칼슘, 카복시메틸 스타치 나트륨, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로스 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 카멜로스이다.
- [0044] 붕괴제의 함량은, 제제 전량에 대해, 예를 들면 1~30중량%, 바람직하게는 5~25중량%, 보다 바람직하게는 7.5~20중량%이다. 이들 함량보다 많으면 정제의 경도가 저하될 가능성이 있고, 적으면 정제의 붕괴 시간이 길어질 우려가 있다.
- [0045] 본 제제는 부형제를 함유해도 되고, 일본 약국방, 일본 약국방외 의약품 규격, 의약품 첨가물 규격 및 식품 첨가물 공정서에 수재되어 있는 부형제를 사용할 수 있다. 예를 들면, 분말 환원 맥아당 물엿, 포도당, 과당, 유당, D-만니톨, 에리트리톨, 말티톨, 트레할로스, 소르비톨, 백당, 자당, 프럭토올리고당, 팔라티노스, 맥아당(말토스), 환원 맥아당, 가루엿, 물엿, 유당, 락툴로스, 환원 유당 락티톨, 벌꿀당, D-소르비톨, 자일리톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 결정 셀룰로스, 무수 규산, 무수 인산 칼슘, 무수 인산수소 칼슘, 침강 탄산 칼슘, 규산 칼슘 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 무수 인산수소 칼슘, 결정 셀룰로스이다.

- [0046] 부형제의 함량은, 제제 전량에 대해, 예를 들면 1~95중량%, 바람직하게는 2.5~92.5중량%, 보다 바람직하게는 5~90중량%이다. 이들 함량보다 많으면 제제 자체가 대형화되거나 다량의 정제를 복용해야 할 우려가 있고, 적으면 정제를 제조할 수 없을 우려가 있다.
- [0047] 본 제제는 감미제를 함유해도 되고, 일본 약국방, 일본 약국방외 의약품 규격, 의약품 첨가물 규격 및 식품 첨가물 공정서에 수재되어 있는 감미제를 사용할 수 있다. 예를 들면, 아스파탐, 아미노아세트산, 과당, 환원 맥아당 물엿, 감초, 감초 엑기스, 자일리톨, 글리시리진산 이칼륨, 글리시리진산 이나트륨, 글리시리진산 이모노암모늄, 사카린, 사카린 나트륨, 타우마틴, 포도당, 분말 환원 맥아당 물엿, 말티톨, 말토스, D-만니톨, 물엿, 수크랄로스, 아세설팜 칼륨, 네오타, 스테비아 또는 그의 염 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 수크랄로스, 아세설팜 칼륨, 타우마틴이다.
- [0048] 감미제의 함량은, 제제 전량에 대해, 예를 들면 10중량% 이하, 바람직하게는 0.01~10중량%, 보다 바람직하게는 0.1~7.5중량%이다. 이들 함량보다 많으면 정제를 제조할 수 없을 우려가 있고, 적으면 감미가 충분히 생기지 않을 우려가 있다.
- [0049] 본 제제는 유동화제를 함유해도 되고, 일본 약국방, 일본 약국방외 의약품 규격, 의약품 첨가물 규격 및 식품 첨가물 공정서에 수재되어 있는 유동화제를 사용할 수 있다. 예를 들면, 유동화제로서, 예컨대 함수 이산화 규소, 경질 무수 규산, 중질 무수 규산, 산화 타이타늄, 합성 규산 알루미늄, 텔크 등을 들 수 있고, 바람직하게는 함수 이산화 규소, 경질 무수 규산이다.
- [0050] 유동화제의 함량은, 제제 전량에 대해, 예를 들면 0.01~15중량%, 바람직하게는 0.05~10중량%, 보다 바람직하게는 0.1~7.5중량%이다. 이들 함량보다 많으면 제제 자체가 대형화되거나 다량의 정제를 복용해야 할 우려가 있고, 적으면 정제를 제조할 수 없을 우려가 있다.
- [0051] 본 제제는 활택제를 함유해도 되고, 일본 약국방, 일본 약국방외 의약품 규격, 의약품 첨가물 규격 및 식품 첨가물 공정서에 수재되어 있는 활택제를 사용할 수 있다. 예를 들면, 푸마르산 스테아릴 나트륨, 자당 지방산 에스터, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 텔크, 함수 이산화 규소 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 스테아르산 마그네슘이다.
- [0052] 활택제의 함량은, 제제 전량에 대해, 예를 들면 0.001~2중량%, 바람직하게는 0.001~1중량%, 보다 바람직하게는 0.001~0.8중량%이다. 이들 함량보다 많으면 정제 경도나 붕괴성이 저하될 가능성이 있고, 적으면 정제를 제조할 수 없을 우려가 있다.
- [0053] 본 제제는, 필요하면, 전술 이외의 첨가제를 추가로 함유해도 되고, 일본 약국방, 일본 약국방외 의약품 규격, 의약품 첨가물 규격 및 식품 첨가물 공정서에 수재되어 있는 첨가제를 사용할 수 있다. 또한, 이들 첨가제의 함량은 임의의 비율이면 된다. 전술 이외의 첨가제로서는, 예를 들면 향료, 결합제, 착색제, 교미제, 코팅제 등을 들 수 있다.
- [0054] 향료란, 착향제라고 말해지는 것을 포함하고, 예를 들면 슈거 플레이버, 바나나 플레이버, 섀픽스 바나나, 오렌지 에센스, 오렌지유, 캐러멜, 캄피, 계피유, 스피어민트유, 스트로베리 에센스, 초콜릿 에센스, 체리 플레이버, 등피(橙皮)유, 파인 오일, 박하유, 바닐라 플레이버, 비터 에센스, 프루트 플레이버, 페퍼민트 에센스, 믹스 플레이버, 민트 플레이버, 멘톨, 레몬파우더, 레몬유, 로즈유 등을 들 수 있고, 바람직하게는 슈거 플레이버이다.
- [0055] 결합제로서, 예를 들면 하이드록시프로필셀룰로스, 옥수수 전분, 알파화 전분, 부분 알파화 전분, 아라비아 고무, 아라비아 고무말(末), 젤라틴, 한천, 텍스트린, 폴룰란, 포비돈, 폴리바이닐 알코올, 결정 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 카복시메틸에틸셀룰로스, 카멜로스, 카멜로스 나트륨, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시에틸메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이프로멜로스 등을 들 수 있다.
- [0056] 착색제로서, 예를 들면 황색 삼이산화철, 삼이산화철, 식용 적색 3호, 식용 황색 5호, 식용 청색 1호 등의 식용 색소, 갈색 산화철, 흑산화철, 구리 클로로필, 구리 클로로필린 나트륨, 리보플라빈, 리보플라빈 뷰티르산 에스터, 말차말(抹茶末) 등을 들 수 있다.
- [0057] 교미제로서, 예를 들면 아스코르브산 및 그의 염, 아스파탐, 수크랄로스, 글리신, 염화 나트륨, 염화 마그네슘, 염산, 회염산, 시트르산 및 그의 염(시트르산 나트륨), 무수 시트르산, L-글루타민산 및 그의 염, 석신산 및 그의 염, 아세트산, 타타르산 및 그의 염, 탄산수소 나트륨, 푸마르산 및 그의 염, 말산 및 그의 염, 빙초산, 이노신산 이나트륨, 벌꿀 등을 들 수 있다.

- [0058] 코팅제로서, 예를 들면 폴리바이닐 알코올, 에틸셀룰로스, 카복시메틸에틸셀룰로스, 카멜로스, 카멜로스 나트륨, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시에틸메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, PVA 코폴리머, 아크릴산 에틸·메타크릴산 메틸 코폴리머 분산액, 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머, 오파드라이, 카르나우바 납, 카복시바이닐 폴리머, 건조 메타크릴산 코폴리머, 다이메틸아미노에틸메타아크릴레이트·메틸메타아크릴레이트 코폴리머, 스테아릴 알코올, 셀락, 세타놀, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 푸마르산·스테아르산·폴리바이닐아세탈다이에틸아미노아세테이트·하이드록시프로필메틸셀룰로스 혼합물, 폴리바이닐아세탈다이에틸아미노아세테이트, 폴리바이닐 알코올, 메타크릴산 코폴리머, 2-메틸-5-바이닐피리딘 메틸아크릴레이트·메타크릴산 코폴리머 등을 들 수 있다.
- [0059] 본 제제의 제형은, 일본 약국방의 제제 총칙에 규정되어 있는 정제이다.
- [0060] 본 제제의 제법으로서, 1) 약물 및 첨가제를 혼합하고, 그의 혼합물을 타정해서 제조하는 방법(직접 분말 압축법), 2) 약물 및 첨가제를 혼합해서 조립(造粒), 그의 조립물을 타정해서 제조하는 방법(과립 압축법), 3) 첨가제를 혼합해서 조립, 그 후 약물과 혼합하고 나서 타정해서 제조하는 방법이 있다. 바람직하게는, 약물 및 첨가제를 혼합하고, 그의 혼합물을 타정해서 제조하는 방법이다. 2)의 경우, 조립물은, 통상 제제학적으로 이용되는 조립법으로 제조하면 된다. 예를 들면, 건식 조립법, 압출 조립법, 교반 조립법, 유동층 조립법, 전동 조립법 등이다. 한편, 조립물은 코팅제에 의해 피복되어 있어도 된다.
- [0061] 타정을 행하는 경우, 단발 타정기, 로터리식 타정기 등을 이용해서 압축 성형한다. 압축 성형할 때에, 통상의 타정법(내부 혼합법)이나 타정기의 절구와 절구공이에 활택제를 부착시키는 외부 활택법을 이용해서 활택제를 첨가할 수 있다. 외부 활택법을 행하는 장치로서는 (주)기쿠스이제작소제의 ELSP1-타입 III 등이 있다. 내부 혼합법으로 제조한 혼합말에 외부 활택법을 병용해서 압축 성형해도 된다.
- [0062] 본 제제의 성형에 관해서는, 어떠한 형상도 채용할 수 있고, 예를 들면 환형, 타원형, 구형, 봉상형, 도넛형의 형상 등이어도 되고, 나아가서는 코팅에 의해 피막할 수도 있다. 또한, 식별성 향상을 위한 마크, 문자 등의 각인, 나아가서는 할선(割線)을 붙여도 된다.
- [0063] 본 제제의 직경은, 환자가 복용할 수 있는 크기이면 되지만, 통상, 3~20mm, 바람직하게는 4~15mm, 보다 바람직하게는 5~10mm이다.
- [0064] 본 제제의 두께는, 환자가 복용할 수 있는 크기이면 되지만, 통상, 1~9mm, 바람직하게는 1.5~7mm, 보다 바람직하게는 1.75~5mm이다.
- [0065] 본 제제의 유효 성분층, 외층의 두께는, 유효 성분이 안정한 두께이면 되지만, 유효 성분층의 두께는, 전체의 두께에 대해서 통상, 2.5~90%, 바람직하게는 5~85%, 보다 바람직하게는 10~80%이고, 외층의 총 두께는, 전체의 두께에 대해서 통상, 10~97.5%, 바람직하게는 15~95%, 보다 바람직하게는 20~90%이다.
- [0066] 본 제제는 다층 구조이고, 외층, 유효 성분층마다 유효 성분, 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하는 것이 가능하다. 바람직한 유효 성분, 광 안정화제, 무기염 또는 염기성 산화물의 배합으로서, 1) 외층에 광 안정화제, 유효 성분층에 유효 성분, 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 배합, 2) 유효 성분층에 유효 성분, 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 배합, 3) 외층에 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물, 유효 성분층에 유효 성분, 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 배합, 4) 외층에 무기염 또는 염기성 산화물, 유효 성분층에 유효 성분, 광 안정화제, 및 무기염 또는 염기성 산화물을 배합하면, 유효 성분인 로스바스타틴, 로스바스타틴 칼슘은 안정화된다.
- [0067] 상기와 같은 다층 구조인 경우, 제제 전량에 대한 각각의 함유량은, 예를 들면 유효 성분이 0.01~90중량%, 광 안정화제가 0.01~80중량%, 무기염 또는 염기성 산화물이 0.01~80중량%, 바람직하게는 유효 성분이 0.025~80중량%, 광 안정화제가 0.025~70중량%, 무기염 또는 염기성 산화물이 0.025~70중량%, 보다 바람직하게는 유효 성분이 0.05~70중량%, 광 안정화제가 0.05~50중량%, 무기염 또는 염기성 산화물이 0.05~50중량%이다.
- [0068] 바람직한 유효 성분, 광 안정화제, 무기염 또는 염기성 산화물의 배합으로서, 1) 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철 및 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 2) 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철 및 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 3) 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스



타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 7) 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철 및 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 8) 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철 및 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 9) 외층에 광 안정화제로서 산화 타이타늄, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철 및 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 10) 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철 및 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 11) 외층에 광 안정화제로서 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철 및 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 12) 외층에 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철 및 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 13) 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 14) 외층에 광 안정화제로서 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 15) 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 산화 타이타늄, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유, 16) 외층에 광 안정화제로서 산화 타이타늄, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘을 함유하면, 유효 성분인 로스바스타틴 칼슘은 안정화된다.

[0075] 상기와 같은 다층 구조인 경우, 제제 전량에 대한 각각의 함유량은, 예를 들면 로스바스타틴 칼슘이 0.01~90중량%, 산화 타이타늄 및 황색 삼이산화철이 0.01~80중량%, 산화 마그네슘이 0.01~80중량%, 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.025~80중량%, 산화 타이타늄 및 황색 삼이산화철이 0.025~70중량%, 산화 마그네슘이 0.025~70중량%, 보다 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.05~70중량%, 산화 타이타늄 및 황색 삼이산화철이 0.05~50중량%, 산화 마그네슘이 0.05~50중량%이다.

[0076] 바람직한 유효 성분, 광 안정화제, 무기염 또는 염기성 산화물 및 붕괴제의 배합으로서는, 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철 및 붕괴제로서 카멜로스, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 붕괴제로서 카멜로스를 함유하면, 유효 성분인 로스바스타틴 칼슘은 안정화되고, 또한 경도가 높으며, 붕괴 시간이 짧은 구강내 붕괴 정제를 제조할 수 있다.

[0077] 상기와 같은 다층 구조인 경우, 제제 전량에 대한 각각의 함유량은, 예를 들면 로스바스타틴 칼슘이 0.01~90중량%, 황색 삼이산화철이 0.01~80중량%, 산화 마그네슘이 0.01~80중량% 및 카멜로스가 1~30중량%, 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.025~80중량%, 황색 삼이산화철이 0.025~70중량%, 산화 마그네슘이 0.025~70중량% 및 카멜로스가 5~25중량%, 보다 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.05~70중량%, 산화 타이타늄 및 황색 삼이산화철이 0.05~50중량%, 산화 마그네슘이 0.05~50중량% 및 카멜로스가 7.5~20중량%이다.

[0078] 바람직한 유효 성분, 광 안정화제, 무기염 또는 염기성 산화물, 붕괴제 및 부형제의 배합으로서는, 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 붕괴제로서 카멜로스, 및 부형제로서 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 붕괴제로서 카멜로스, 및 부형제로서 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스를 함유하면, 유효 성분인 로스바스타틴 칼슘은 안정화되고, 또한 경도가 높으며, 붕괴 시간이 짧은 구강내 붕괴 정제를 제조할 수 있다.

[0079] 상기와 같은 다층 구조인 경우, 제제 전량에 대한 각각의 함유량은, 예를 들면 로스바스타틴 칼슘이 0.01~90중량%, 황색 삼이산화철이 0.01~80중량%, 산화 마그네슘이 0.01~80중량%, 카멜로스가 1~30중량%, 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 1~95중량%, 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.025~80중량%, 황색 삼이산화철이 0.025~70중량%, 산화 마그네슘이 0.025~70중량%, 카멜로스가 5~25중량%, 및 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 2.5~92.5중량%, 보다 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.05~70중량%, 황색 삼이산화철이 0.05~50중량%, 산화 마그네슘이 0.05~50중량%, 카멜로스가 7.5~20중량%, 및 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스

가 5~90중량%이다.

- [0080] 바람직한 유효 성분, 광 안정화제, 무기염 또는 염기성 산화물, 붕괴제, 부형제 및 감미제의 배합으로서는, 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 붕괴제로서 카멜로스, 부형제로서 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스, 및 감미제로서 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 붕괴제로서 카멜로스, 부형제로서 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스, 및 감미제로서 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨을 함유하면, 유효 성분인 로스바스타틴 칼슘은 안정화되고, 또한 경도가 높으며, 붕괴 시간이 짧은 구강내 붕괴 정제를 제조할 수 있다.
- [0081] 상기와 같은 다층 구조인 경우, 제제 전량에 대한 각각의 함유량은, 예를 들면 로스바스타틴 칼슘이 0.01~90중량%, 황색 삼이산화철이 0.01~80중량%, 산화 마그네슘이 0.01~80중량%, 카멜로스가 1~30중량%, 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 1~95중량%, 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨이 10중량% 이하, 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.025~80중량%, 황색 삼이산화철이 0.025~70중량%, 산화 마그네슘이 0.025~70중량%, 카멜로스가 5~25중량%, 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 2.5~92.5중량%, 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨이 0.01~10중량%, 보다 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.05~70중량%, 황색 삼이산화철이 0.05~50중량%, 산화 마그네슘이 0.05~50중량%, 카멜로스가 7.5~20중량%, 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 5~90중량%, 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨이 0.1~7.5중량%이다.
- [0082] 바람직한 유효 성분, 광 안정화제, 무기염 또는 염기성 산화물, 붕괴제, 부형제, 감미제 및 유효성분의 배합으로서는, 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 붕괴제로서 카멜로스, 부형제로서 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스, 감미제로서 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨, 및 유효성분으로서 경질 무수 규산, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 붕괴제로서 카멜로스, 부형제로서 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스, 감미제로서 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨, 및 유효성분으로서 경질 무수 규산을 함유하면, 유효 성분인 로스바스타틴 칼슘은 안정화되고, 또한 경도가 높으며, 붕괴 시간이 짧은 구강내 붕괴 정제를 제조할 수 있다.
- [0083] 상기와 같은 다층 구조인 경우, 제제 전량에 대한 각각의 함유량은, 예를 들면 로스바스타틴 칼슘이 0.01~90중량%, 황색 삼이산화철이 0.01~80중량%, 산화 마그네슘이 0.01~80중량%, 카멜로스가 1~30중량%, 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 1~95중량%, 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨이 10중량% 이하, 경질 무수 규산이 0.01~15중량%, 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.025~80중량%, 황색 삼이산화철이 0.025~70중량%, 산화 마그네슘이 0.025~70중량%, 카멜로스가 5~25중량%, 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 2.5~92.5중량%, 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨이 0.01~10중량%, 경질 무수 규산이 0.1~10중량%, 보다 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.05~70중량%, 황색 삼이산화철이 0.05~50중량%, 산화 마그네슘이 0.05~50중량%, 카멜로스가 7.5~20중량%, 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 5~90중량%, 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨이 0.1~7.5중량%, 경질 무수 규산이 0.2~7.5중량%이다.
- [0084] 바람직한 유효 성분, 광 안정화제, 무기염 또는 염기성 산화물, 붕괴제, 부형제, 감미제, 유효성분 및 활택제의 배합으로서는, 외층에 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 붕괴제로서 카멜로스, 부형제로서 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스, 감미제로서 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨, 유효성분으로서 경질 무수 규산, 활택제로서 스테아르산 마그네슘, 유효 성분층에 유효 성분으로서 로스바스타틴 칼슘, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철, 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘, 붕괴제로서 카멜로스, 부형제로서 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스, 감미제로서 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨, 유효성분으로서 경질 무수 규산, 활택제로서 스테아르산 마그네슘을 함유하면, 유효 성분인 로스바스타틴 칼슘은 안정화되고, 또한 경도가 높으며, 붕괴 시간이 짧은 구강내 붕괴 정제를 제조할 수 있다.
- [0085] 상기와 같은 다층 구조인 경우, 제제 전량에 대한 각각의 함유량은, 예를 들면 로스바스타틴 칼슘이 0.01~90중량%, 황색 삼이산화철이 0.01~80중량%, 산화 마그네슘이 0.01~80중량%, 카멜로스가 1~30중량%, 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 1~95중량%, 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨이 10중량% 이하, 경질 무수 규산이 0.01~15중량%, 스테아르산 마그네슘이 0.001~2중량%, 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.025~80중량%, 황색 삼이산화철이 0.025~70중량%, 산화 마그네슘이 0.025~70중량%, 카멜로스가 5~25중량%, 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 2.5~92.5중량%, 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨이 0.01~10중량%, 경질 무수 규산이 0.1~10중량%, 스테아르산 마그네슘이 0.001~1중량%, 보다 바람직하게는 로스바스타틴 칼슘이 0.05~70중량%, 황색 삼이산화철이 0.05~50중량%, 산화 마그네슘이 0.05~50중량%, 카멜로스가 7.5~20중량%, 무수 인산수소 칼슘 및 결정 셀룰로스가 5~90중량%, 수크랄로스 및 아세실팜 칼륨이 0.1~7.5중량%, 경질 무수 규산이 0.2~7.5중량%,

스테아르산 마그네슘이 0.001~0.8중량%이다.

- [0086] 본 제제는 구강내 붕괴 정제로서 유용하고, 타액에 의해 구강내에서 신속히 붕괴되어, 꺼끌거림을 남기지 않고서 매끄럽게 복용 가능하다. 본 제제의 붕괴 시간은, 통상 1~60초, 바람직하게는 1~40초, 더 바람직하게는 1~30초 정도이다.
- [0087] 본 제제의 경도(정제 경도계에 의한 측정값)는, 통상 30~70N 정도이면 문제가 없는 값이라는 것이 알려져 있지만, 본 발명의 구강내 붕괴 정제는 10~200N, 바람직하게는 30~150N 정도이다.
- [0088] 구강내 붕괴정을 복용할 때, 유효 성분에 의해 쓴맛을 느끼는 경우가 있다. 유효 성분인 로스바스타틴 칼슘 자체는 쓴맛을 나타낸다. 그러나, 본 제제의 경우, 유효 성분층이 유효 성분을 실질적으로 포함하지 않는 외층에 덮여 있으므로, 쓴맛을 거의 느끼지 않고 구강내에서 본 제제를 붕괴해서 복용하는 것이 가능하다. 추가로, 본 제제 중에 감미제나 교미제를 배합하여, 쓴맛을 억제하고 있다.
- [0089] 본 발명에 있어서, 미리 활성 성분을 함유하고, 고미(苦味)를 억제한 제제(예를 들면, 분·립체)를 제조한 후, 이들 제제와 함께 상기 성분을 혼합하여, 정제를 제조하는 것도 가능하다. 이 경우, 고미를 억제한 구강내 붕괴 정제를 제조하는 것이 가능하다.
- [0090] 한편, 본 제제는 구강내에서 붕괴시킴이 없이 복용하는 것이나 물과 함께 복용할 수도 있다.
- [0091] **실시예**
- [0092] 이하, 실시예, 비교예 및 참고예를 들어 본 발명을 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들에 의해 제한되는 것은 아니다. 실시예, 비교예 및 참고예의 정제는 하기 방법에 의해 제조했다.
- [0093] 1. 단층 정제 제조법
- [0094] 표 1에 1정당 정제의 처방을 나타낸다. 약물로서는, 로스바스타틴 칼슘(아스트라제네카제)을 이용했다. 또한, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철(기시화성제), 무기염 또는 염기성 산화물로서 수산화 마그네슘(교와화학공업제), 산화 마그네슘(ICL industrial products제) 및 제 3 인산 칼슘(Innophos Inc.제)을 이용했다. 그 밖의 첨가제로서, 결정 셀룰로스(아사히화학케미칼즈제), 무수 인산수소 칼슘(교와화학공업제), 카멜로스(고토쿠약품제), 수크랄로스(산에이겐에프·에프·아이제), 아세실팜 칼륨(기린교와푸즈제), 타우마틴(산에이겐에프·에프·아이제), 경질 무수 규산(CABOT제), 박하유(고시로제약제), 오렌지유(오가와향료제) 및 스테아르산 마그네슘(몰린크로트제)을 이용했다.
- [0095] 제조 방법으로서, 로스바스타틴 칼슘, 무기염 또는 염기성 산화물로서 수산화 마그네슘, 산화 마그네슘, 제 3 인산 칼슘 중 어느 하나를, 결정 셀룰로스, 무수 인산수소 칼슘, 카멜로스, 수크랄로스, 아세실팜 칼륨, 타우마틴, 경질 무수 규산 및 향료로서 1-멘톨 또는 오렌지유를 혼합해서 정제용 분말을 제작했다. 스테아르산 마그네슘을 도포한 절긋공이 및 절구와, 이 정제용 분말을 제제 실험용 압축 시험기 ABM100S형 정적 압축기(JT토시제)에 의해 타정하여, 정제로 했다. 한편, 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하지 않는 제제로서, 비교예 2를 제조했다. 이때의 절긋공이의 형상은 환형, 직경은 6.5mm를 이용했다.
- [0096] 2. 온도·습도 안정성 시험
- [0097] 검체를 항온 항습조(나가노사이언스제)에 넣고, 40℃, 75% 상대 습도하에 4, 8, 12주간 보존했다. 그 후, HPLC를 이용해서 락톤체 및 기타 유연체(類緣體)량을 측정했다.
- [0098] 3. 경도 시험
- [0099] 정제 경도계(ERWEKA International AG제)를 이용해서 측정했다. 시험은 2정으로 행하여, 그의 평균값을 나타낸다.
- [0100] 4. 구강내 붕괴 시험
- [0101] 제 16 개정 일본 약국방 붕괴 시험법(보조반 없음, 시험액: 정제수)에 따라서 붕괴 시험기를 이용하여 2정의 붕괴 시간을 측정했다. 표 중에는 붕괴 시간의 최대값을 나타낸다.

표 1

(단위: w/w%)

	참고예 1	참고예 2	참고예 3	비교예 1
로스바스타틴 칼슘	2.45	2.45	2.45	2.45
결정 셀룰로스	30.28	28.43	28.43	31.19
무수 인산수소 칼슘	45.33	45.41	45.41	54.40
카멜로스	9.97	9.99	9.99	9.97
수산화 마그네슘	9.97	-	-	-
산화 마그네슘	-	9.99	-	-
제 3 인산 칼슘	-	-	9.99	-
수크랄로스	0.91	1.36	1.36	0.91
아세실판 칼륨	0.45	0.45	0.45	0.45
다우마틴	0.09	-	-	0.09
경질 무수 규산	0.36	1.45	1.45	0.36
박하유	0.09	-	-	0.09
오렌지유	-	0.36	0.36	-
스테아르산 마그네슘	0.09	0.09	0.09	0.09
합계	100.00	100.00	100.00	100.00

[0102]

[0103] 5. 온도 안정성 시험의 결과

[0104] 40℃, 75% 상대 습도하에 4, 8, 12주간 보존 후에 있어서, 주요한 유연체인 락톤체의 양을 표 2에, 기타 유연체의 양을 표 3에 나타낸다.

표 2

(단위: %)

보존 조건	참고예 1	참고예 2	참고예 3	비교예 1
40℃, 75% 상대 습도, 4주간	N. D.	N. D.	7.32	37.76
40℃, 75% 상대 습도, 8주간	N. D.	N. D.	5.36	37.12
40℃, 75% 상대 습도, 12주간	N. D.	N. D.	8.36	25.47

N. D. : 검출 한계 이하

[0105]

표 3

(단위: %)

보존 조건	참고예 1	참고예 2	참고예 3	비교예 1
40℃, 75% 상대 습도, 4주간	0.21	0.26	0.93	1.15
40℃, 75% 상대 습도, 8주간	0.12	0.21	0.99	1.52
40℃, 75% 상대 습도, 12주간	0.19	0.39	1.70	1.14

[0106]

[0107] 그 결과, 무기염 또는 염기성 산화물로서 수산화 마그네슘(참고예 1), 산화 마그네슘(참고예 2), 제 3 인산 칼슘(참고예 3)을 이용한 제제는, 무기염 또는 염기성 산화물을 함유하지 않는 제제(비교예 1)와 비교하여, 락톤체, 그 밖의 유연체량은 분명히 낮은 값이 되었다. 또한, 참고예 1 및 2와 참고예 3의 제제의 락톤체, 그 밖의 유연체량을 비교하면, 참고예 1 및 2에서 낮은 값이 되었다.

[0108] 6. 단층 정제의 경도, 붕괴 시간의 결과

[0109] 참고예 1, 2, 3, 비교예 1의 정제의 경도 및 붕괴 시간을 표 4에 나타낸다. 그 결과, 어느 정제의 경도도 30N 이상이고, 30초 이내에 정제가 붕괴됐다.

표 4

	참고예 1	참고예 2	참고예 3	비교예 1
정제의 경도(N)	65.5	37.0	34.0	79.0
붕괴 시간(초)	9.6	10.3	8.5	10.5

[0110]

[0111]

7. 광 안정화제를 함유한 단층 정제 제조법

[0112]

표 5에 1정당 정제의 처방을 나타낸다. 약물로서는, 로스바스타틴 칼슘(아스트라제네카사제)을 이용했다. 또한, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철(기시화성제), 무기염 또는 염기성 산화물로서 수산화 마그네슘(교와화학공업제)을 이용했다. 그 밖의 첨가제로서, 결정 셀룰로스(아사히화성케미컬즈제), 무수 인산수소 칼슘(교와화학공업제), 카멜로스(고토쿠약품제), 수크랄로스(산에이겐에프·에프·아이제), 아세살팜 칼륨(기린교와푸즈제), 타우마틴(산에이겐에프·에프·아이제), 텔크(후지텔크공업제), 경질 무수 규산(CABOT제), 슈거 플레이버(오가와향료제) 및 스테아르산 마그네슘(몰린크로트제)을 이용했다.

[0113]

제조 방법으로서, 로스바스타틴 칼슘, 황색 삼이산화철, 수산화 마그네슘, 결정 셀룰로스, 무수 인산수소 칼슘, 카멜로스, 수크랄로스, 아세살팜 칼륨, 타우마틴, 텔크, 경질 무수 규산 및 슈거 플레이버를 혼합해서 정제용 분말을 제조했다. 스테아르산 마그네슘을 도포한 절구공이 및 절구와 이 정제용 분말을 제제 실험용 압축 시험기 ABM100S형 정적 압축기(JT토시제)에 의해 타정하여, 정제로 했다. 한편, 광 안정화제인 황색 삼이산화철을 함유하지 않는 제제로서, 비교예 3을 제조했다. 이때의 절구공이의 형상은 환형, 직경은 6.5mm를 이용했다.

[0114]

8. 광 안정성 시험

[0115]

검체를 대형 광 안정성 시험 장치(나가노과학기계제작소에) 넣고, 25℃ 3570 룩스의 광을 336시간(D65 램프, 적산 조도 60만 룩스·시간) 조사하여, HPLC를 이용해서 유연체량을 측정했다.

표 5

(단위: w/w%)

	비교예 2	참고예 4
로스바스타틴 칼슘	2.45	2.45
결정 셀룰로스	30.28	32.27
무수 인산수소 칼슘	49.86	40.80
카멜로스	9.97	9.97
수산화 마그네슘	4.99	4.99
수크랄로스	1.36	1.36
아세살팜 칼륨	0.45	0.45
타우마틴	0.09	0.09
황색 삼이산화철	—	0.27
텔크	—	6.80
경질 무수 규산	0.36	0.36
슈거 플레이버	0.09	0.09
스테아르산 마그네슘	0.09	0.09
합계	100.00	100.00

[0116]

[0117]

9. 광 안정성 시험의 결과

[0118]

광 조사 후의 유연체량의 합계를 표 6에 나타낸다. 그 결과, 황색 삼이산화철을 함유하지 않는 비교예 2의 제제에 비해, 함유하는 참고예 4의 제제 쪽이 유연체의 양은 저하됐지만, 그의 양은 약 5%였다.

**표 6**

(단위: %)

	비교예 2	참고예 4
유연체량 합계	12.56	4.86

[0119]

[0120]

10. 단층 정제의 정도, 붕괴 시간의 결과

[0121]

비교예 2, 참고예 4의 정제의 정도 및 붕괴 시간을 표 7에 나타낸다. 그 결과, 어느 정제의 정도도 30N 이상이고, 30초 이내에 정제가 붕괴됐다.

**표 7**

	비교예 2	참고예 4
정제의 정도(N)	53.5	49.5
붕괴 시간(초)	8.1	6.8

[0122]

[0123]

11. 광 안정화제를 함유한 다층 정제 제조법

[0124]

표 8, 9에 1정당 정제의 처방을 나타낸다. 약물로서는, 로스바스타틴 칼슘(아스트라제네카제)을 이용했다. 또한, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철(기시화성제), 산화 타이타늄(도호타이타늄제), 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘(ICL industrial products제)을 이용했다. 그 밖의 첨가제로서, 결정 셀룰로스(아사히화성케미칼즈제), 무수 인산수소 칼슘(교와화학공업제), 카멜로스(고토쿠약품제), 수크랄로스(산에이젠에프·에프·아이제), 아세실팜 칼륨(기린교와푸즈제), 타우마틴(산에이젠에프·에프·아이제), 경질 무수 규산(CABOT제), 슈거 플레이버(오가와향료제) 및 스테아르산 마그네슘(다이헤이화학산업제)을 이용했다.

[0125]

제조 방법으로서, 로스바스타틴 칼슘, 황색 삼이산화철, 산화 타이타늄, 산화 마그네슘, 결정 셀룰로스, 무수 인산수소 칼슘, 카멜로스, 수크랄로스, 아세실팜 칼륨, 타우마틴, 경질 무수 규산 및 슈거 플레이버를 혼합해서 유효 성분층용의 혼합말을 제조했다. 황색 삼이산화철, 결정 셀룰로스, 무수 인산수소 칼슘, 카멜로스, 수크랄로스, 아세실팜 칼륨, 타우마틴, 경질 무수 규산 및 슈거 플레이버를 혼합해서 외층용의 혼합말을 제조했다. 외층용 혼합말, 유효 성분층용 혼합말, 외층용 혼합말의 순으로, 스테아르산 마그네슘을 도포한 절굿공이 및 절구에 충전하고, 제제 실험용 압축 시험기 ABM100S형 정적 압축기(JT토시제)에 의해 타정하여, 정제로 했다. 이때의 절굿공이의 형상은 환형, 실시예 1~3의 직경은 6.5mm, 실시예 4~6의 직경은 8mm를 이용했다.

[0126]

12. 광 안정성 시험법

[0127]

검체를 대형 광 안정성 시험 장치(나가노과학기계제작소제)에 넣고, 25℃ 3570 룩스의 광을 168시간(D65 램프, 적산 조도 60만 룩스·시간) 조사하여, HPLC를 이용해서 유연체량을 측정했다

표 8

(단위: w/w%)

	실시에 1	실시에 2	실시에 3	
외 층	결정 셀룰로스	9.42	9.42	9.42
	무수 인산수소 칼슘	12.45	12.45	12.45
	카멜로스	2.50	2.50	2.50
	황색 삼이산화철	0.06	0.06	0.06
	수크랄로스	0.31	0.31	0.31
	아세살판 칼륨	0.10	0.10	0.10
	타우마틴	0.04	0.04	0.04
	경질 무수 규산	0.08	0.08	0.08
	슈거 플레이버	0.02	0.02	0.02
	스테아르산 마그네슘	0.04	0.04	0.04
	소계	25.02	25.02	25.02
유 효 성 분 층	로스바스타틴 칼슘	2.25	2.25	2.25
	결정 셀룰로스	18.26	18.26	18.26
	무수 인산수소 칼슘	18.31	13.31	8.32
	카멜로스	4.99	4.99	4.99
	산화 마그네슘	4.99	4.99	4.99
	산화 타이타늄	-	4.99	9.98
	황색 삼이산화철	0.12	0.12	0.12
	수크랄로스	0.62	0.62	0.62
	아세살판 칼륨	0.21	0.21	0.21
	경질 무수 규산	0.17	0.17	0.17
	슈거 플레이버	0.04	0.04	0.04
소계	49.96	49.96	49.96	
외 층	결정 셀룰로스	9.42	9.42	9.42
	무수 인산수소 칼슘	12.45	12.45	12.45
	카멜로스	2.50	2.50	2.50
	황색 삼이산화철	0.06	0.06	0.06
	수크랄로스	0.31	0.31	0.31
	아세살판 칼륨	0.10	0.10	0.10
	타우마틴	0.04	0.04	0.04
	경질 무수 규산	0.08	0.08	0.08
	슈거 플레이버	0.02	0.02	0.02
	스테아르산 마그네슘	0.04	0.04	0.04
	소계	25.02	25.02	25.02
합계	100.00	100.00	100.00	

[0128]

표 9

(단위: w/w%)

	실시에 4	실시에 5	실시에 6	
외 층	결정 셀룰로스	14.13	14.13	14.13
	무수 인산수소 칼슘	18.70	18.70	18.70
	카멜로스	3.74	3.74	3.74
	황색 삼이산화철	0.09	0.09	0.09
	수크랄로스	0.47	0.47	0.47
	아세실팔 칼륨	0.16	0.16	0.16
	타우마틴	0.06	0.06	0.06
	경질 무수 규산	0.12	0.12	0.12
	슈거 플레이버	0.03	0.03	0.03
	스테아르산 마그네슘	0.02	0.02	0.02
소계	37.52	37.52	37.52	
유 효 성 분 층	로스바스타틴 칼슘	1.12	1.12	1.12
	결정 셀룰로스	9.13	9.13	9.13
	무수 인산수소 칼슘	9.15	6.65	4.16
	카멜로스	2.49	2.49	2.49
	산화 마그네슘	2.49	2.49	2.49
	산화 타이타늄	-	2.49	4.99
	황색 삼이산화철	0.06	0.06	0.06
	수크랄로스	0.31	0.31	0.31
	아세실팔 칼륨	0.10	0.10	0.10
	경질 무수 규산	0.08	0.08	0.08
슈거 플레이버	0.02	0.02	0.02	
소계	24.97	24.97	24.97	
외 층	결정 셀룰로스	14.13	14.13	14.13
	무수 인산수소 칼슘	18.70	18.70	18.70
	카멜로스	3.74	3.74	3.74
	황색 삼이산화철	0.09	0.09	0.09
	수크랄로스	0.47	0.47	0.47
	아세실팔 칼륨	0.16	0.16	0.16
	타우마틴	0.06	0.06	0.06
	경질 무수 규산	0.12	0.12	0.12
	슈거 플레이버	0.03	0.03	0.03
	스테아르산 마그네슘	0.02	0.02	0.02
소계	37.52	37.52	37.52	
합계	100.00	100.00	100.00	

[0129]

[0130]

13. 광 안정성 시험의 결과

[0131]

광 조사 후의 유연체량의 합계를 표 10에 나타낸다. 그 결과, 단층 정제인 참고예 4의 황색 삼이산화철의 양은 0.27w/w%인 데 대해, 다층 정제인 실시예 1~6의 황색 삼이산화철의 합계량은 0.24w/w%로, 실시예 쪽이 황색 삼이산화철의 양이 적음에도 불구하고, 유연체의 양은 현저하게 저감할 수 있었다. 또, 산화 타이타늄을 함유하는 제제이면, 유연체량은 더 저감된다는 것이 분명해졌지만, 복용하면 혀나 구강내가 약간 하얗졌다.

표 10

(단위: %)

	실시에 1	실시에 2	실시에 3
유연체량 합계	1.94	0.92	0.68

  

	실시에 4	실시에 5	실시에 6
유연체량 합계	1.87	0.94	0.70

[0132]

[0133]

14. 정제의 정도, 붕괴 시간의 결과

[0134] 실시예 1~6의 정제의 경도 및 붕괴 시간을 표 11에 나타낸다. 그 결과, 어느 정제의 경도도 30N 이상이고, 30초 이내에 정제가 붕괴됐다.

표 11

	실시예 1	실시예 2	실시예 3
정제의 경도(N)	87.5	67.5	63.5
붕괴 시간(초)	10.0	11.9	14.8

	실시예 4	실시예 5	실시예 6
정제의 경도(N)	139.0	125.5	121.5
붕괴 시간(초)	12.1	25.1	28.0

[0135]

[0136] 15. 광 안정화제의 함유량을 변경한 다층 정제 제조법

[0137] 표 12, 13에 1정당 정제의 처방을 나타낸다. 약물로서는, 로스바스타틴 칼슘(아스트라제네카제)을 이용했다. 또한, 광 안정화제로서 황색 삼이산화철(기시화성제), 무기염 또는 염기성 산화물로서 산화 마그네슘(도미타제 약제)을 이용했다. 그 밖의 첨가제로서, 결정 셀룰로스(아사히화성케미칼즈제), 무수 인산수소 칼슘(교와화학공업제), 카멜로스(고토쿠약품제), 수크랄로스(산에이젠에프·에프·아이제), 아세살팜 칼륨(기린교와푸즈제), 타우마틴(산에이젠에프·에프·아이제), 경질 무수 규산(CABOT제), 슈거 플레이버(오가와향료제) 및 스테아르산 마그네슘(다이헤이화학산업제)을 이용했다.

[0138] 제조 방법으로서, 로스바스타틴 칼슘, 황색 삼이산화철, 산화 마그네슘, 결정 셀룰로스, 무수 인산수소 칼슘, 카멜로스, 수크랄로스, 아세살팜 칼륨, 타우마틴, 경질 무수 규산 및 슈거 플레이버를 혼합해서 유효 성분층용의 혼합말을 제조했다. 황색 삼이산화철, 결정 셀룰로스, 무수 인산수소 칼슘, 카멜로스, 수크랄로스, 아세살팜 칼륨, 타우마틴, 경질 무수 규산 및 슈거 플레이버를 혼합해서 외층용의 혼합말을 제조했다. 외층용 혼합말, 유효 성분층용 혼합말, 외층용 혼합말의 순으로, 스테아르산 마그네슘을 도포한 절긋공이 및 절구에 충전하고, 제제 실험용 압축 시험기 ABM100S형 정적 압축기(JT토시제)에 의해 타정하여, 정제로 했다. 이때의 절긋공이의 형상은 환형, 실시예 7~9 및 비교예 3의 절긋공이의 직경은 6.5mm였다.

[0139] 16. 광 안정성 시험

[0140] 실시예 1~6과 마찬가지로이다.

표 12

(단위: w/w%)

	실시에 7	실시에 8	실시에 9	
외 층	결정 셀룰로스	9.48	9.44	9.42
	무수 인산수소 칼슘	12.44	12.45	12.45
	카멜로스	2.49	2.50	2.50
	황색 삼이산화철	0.02	0.04	0.06
	수크랄로스	0.31	0.31	0.31
	아세살판 칼륨	0.10	0.10	0.10
	타우마틴	0.02	0.02	0.04
	경질 무수 규산	0.08	0.08	0.08
	슈거 플레이버	0.02	0.02	0.02
	스테아르산 마그네슘	0.04	0.04	0.04
	소계	25.00	25.00	25.02
유 효 성 분 층	로스바스타틴 칼슘	2.25	2.25	2.25
	결정 셀룰로스	18.37	18.30	18.26
	무수 인산수소 칼슘	18.29	18.30	18.30
	카멜로스	4.99	4.99	4.99
	산화 마그네슘	4.99	4.99	4.99
	황색 삼이산화철	0.04	0.08	0.12
	수크랄로스	0.62	0.62	0.62
	아세살판 칼륨	0.21	0.21	0.21
	타우마틴	0.04	0.04	-
	경질 무수 규산	0.17	0.17	0.17
	슈거 플레이버	0.04	0.04	0.04
소계	50.00	50.00	49.96	
외 층	결정 셀룰로스	9.48	9.44	9.42
	무수 인산수소 칼슘	12.44	12.45	12.45
	카멜로스	2.49	2.50	2.50
	황색 삼이산화철	0.02	0.04	0.06
	수크랄로스	0.31	0.31	0.31
	아세살판 칼륨	0.10	0.10	0.10
	타우마틴	0.02	0.02	0.04
	경질 무수 규산	0.08	0.08	0.08
	슈거 플레이버	0.02	0.02	0.02
	스테아르산 마그네슘	0.04	0.04	0.04
	소계	25.00	25.00	25.02
합계	100.00	100.00	100.00	

[0141]

표 13

(단위: w/w%)

외 층	결정 셀룰로스	9.48
	무수 인산수소 칼슘	12.45
	카멜로스	2.50
	황색 삼이산화철	—
	수크랄로스	0.31
	아세실팜 칼륨	0.10
	타우마틴	0.02
	경질 무수 규산	0.08
	슈거 플레이버	0.02
	스테아르산 마그네슘	0.04
	소계	25.00
유 요 성 분 층	로스바스타틴 칼슘	2.25
	결정 셀룰로스	18.38
	무수 인산수소 칼슘	18.30
	카멜로스	4.99
	산화 마그네슘	4.99
	황색 삼이산화철	—
	수크랄로스	0.62
	아세실팜 칼륨	0.21
	타우마틴	0.04
	경질 무수 규산	0.17
	슈거 플레이버	0.04
소계	50.00	
외 층	결정 셀룰로스	9.48
	무수 인산수소 칼슘	12.45
	카멜로스	2.50
	황색 삼이산화철	—
	수크랄로스	0.31
	아세실팜 칼륨	0.10
	타우마틴	0.02
	경질 무수 규산	0.08
	슈거 플레이버	0.02
	스테아르산 마그네슘	0.04
	소계	25.00
합계	100.00	

[0142]

[0143]

17. 광 안정성 시험의 결과

[0144]

광 조사 후의 유연체량의 합계를 표 14에 나타낸다. 그 결과, 황색 삼이산화철을 포함하지 않는 비교예 3에 비해, 황색 삼이산화철을 0.08w/w% 이상 포함하는 실시예 7~9의 유연체량은 현저하게 저감할 수 있었다. 황색 삼이산화철의 배합량이 많을수록, 유연체의 생성량이 줄어든다는 것도 알 수 있었다.

표 14

(단위: %)

	실시예 7	실시예 8	실시예 9	비교예 3
유연체량 합계	3.37	2.68	2.38	6.21

[0145]

**산업상 이용가능성**

[0146]

로스바스타틴 또는 그의 염을 함유하는 구강내 붕괴정에 대해서, 광이나 온도·습도에 대해서 안정적이고, 실용적인 레벨의 정제를 제공하는 것이 가능해진다. 또, 로스바스타틴 또는 그의 염과 다른 의약품의 합제로 하는 구강내 붕괴정을 제조할 수 있다.