

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4457003号
(P4457003)

(45) 発行日 平成22年4月28日 (2010. 4. 28)

(24) 登録日 平成22年2月12日 (2010. 2. 12)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/47	(2006. 01)	A 6 1 K	31/47
A 6 1 P	3/06	(2006. 01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 K	9/16	(2006. 01)	A 6 1 K	9/16
A 6 1 K	9/26	(2006. 01)	A 6 1 K	9/26
A 6 1 K	9/28	(2006. 01)	A 6 1 K	9/28

請求項の数 3 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-512751 (P2004-512751)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月16日 (2003. 6. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2003/007605
 (87) 国際公開番号 W02003/105848
 (87) 国際公開日 平成15年12月24日 (2003. 12. 24)
 審査請求日 平成17年12月20日 (2005. 12. 20)
 (31) 優先権主張番号 60/388, 740
 (32) 優先日 平成14年6月17日 (2002. 6. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000163006
 興和株式会社
 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
 (73) 特許権者 000003986
 日産化学工業株式会社
 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 放出制御医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) ピタバスタチン、その塩又はそのエステルに賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤及びコーティング剤から選ばれる1種又は2種以上の基剤を配合することにより得られる組成物であって、胃内でピタバスタチン、その塩又はそのエステルの85質量%以上を放出する組成物と、(B) ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含む組成物をpH3以上で溶解する腸溶性(メタ)アクリル酸系(共)重合体でコーティングするか、あるいはピタバスタチン、その塩又はそのエステルとpH3以上で溶解する腸溶性(メタ)アクリル酸系(共)重合体を混合することにより得られる腸溶性組成物を含有する放出制御医薬組成物であって、組成物(A)中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルと腸溶性組成物(B)中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルとの質量比が1:1~1:20であり、前記胃内でのピタバスタチン、その塩又はそのエステルの放出性が日局一般試験法溶出試験法第2法(パドル法)を用い、試料をpH1.2の人工胃液90.0mL中に投入し、 37 ± 1 、パドル回転数100rpmの条件で30分間攪拌して測定されるものであることを特徴とする放出制御医薬組成物。

【請求項 2】

腸溶性(メタ)アクリル酸系(共)重合体が、メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体である請求項1記載の放出制御医薬組成物。

【請求項 3】

組成物(A)中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルと腸溶性組成物(B)中の

ピタバスタチン、その塩又はそのエステルとの質量比が 1 : 1 ~ 1 : 7 である請求項 1 又は 2 記載の放出制御医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、H M G - C o A 還元酵素阻害剤ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含有する放出制御医薬組成物に関する。

背景技術

ピタバスタチン、その塩又はそのエステルは、優れた H M G - C o A 還元酵素阻害活性を有し、高コレステロール血症治療薬として有用であることが知られている (U S P 5 , 8 5 6 , 3 3 6 , E P 0 , 3 0 4 , 0 6 3) 。当該ピタバスタチン含有医薬等の高コレステロール血症治療薬は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の経口投与用製剤として用いられる (U S P 6 , 4 6 5 , 4 7 7 , W O 9 7 / 2 3 2 0 0) 。そして通常の経口投与用製剤は、服用後 0 . 5 ~ 3 時間で有効成分の血中濃度がピークになり、その後速やかに消失されるように設計されている。ところが、コレステロールの生体内での合成は深夜から朝にかけて行なわれることから、有効成分の血中濃度とコレステロールの生合成の時間帯とが合致しない可能性が高い。

10

また、ピタバスタチン、その塩又はそのエステルは有効性が高く、かつ安全性の高いことが知られているが、副作用の発生を防止する観点から、過剰に高い血中濃度にはならないことが望ましい。

さらに、ピタバスタチン、その塩又はそのエステルの優れた高コレステロール低下作用を長時間維持することも要求されている。

20

従って、本発明の目的は、ピタバスタチン、その塩又はそのエステルの血中濃度を適度に長時間安定に維持し得る放出制御医薬組成物を提供することにある。

発明の開示

そこで本発明者は、ピタバスタチン、その塩又はそのエステルの放出制御医薬組成物を開発すべく種々検討した。まず、前記課題を解決する方法として、0 次の薬物放出性を有する徐放性製剤が提案された。しかし 0 次の薬物放出性を有する徐放性製剤のみでは、投与直後に血中濃度が上昇しにくく、同一用量の通常製剤と比較すると、最高血中濃度 C m a x が大きく低下し、さらに高コレステロール低下作用の指標にあたる血中濃度曲線下面積 (A U C) も大幅に減少したため、前記課題を解決するには至らなかった。

30

そこでピタバスタチン、その塩又はそのエステルの吸収動態を検討したところ、通常の薬物の主な吸収部位が小腸であるのとは大きく相違し、ピタバスタチン、その塩又はそのエステルの場合には、十二指腸で最もよく吸収され、さらに小腸だけでなく、大腸においても良く吸収されることが判明した。かかる知見に基づき、さらに検討した結果、ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含み、少なくとも胃内でそれらの放出を開始する組成物と、ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含む腸溶性組成物とを組み合わせた製剤であれば、投与直後から適度な有効血中濃度を得、さらに長時間にわたって適度な血中濃度が維持されることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、(A) ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含み、少なくとも胃内でそれらの放出を開始する組成物、及び (B) ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含む腸溶性組成物を含有することを特徴とする放出制御医薬組成物を提供するものである。

40

発明を実施するための最良の形態

本発明の放出制御医薬組成物は、(A) ピタバスタチン、その塩又はそのエステル (以下、ピタバスタチン類という) を含み、少なくとも胃内でピタバスタチン類の放出を開始する組成物と、(B) ピタバスタチン類を含む腸溶性組成物とを含有するものである。ここで組成物 (A) は、少なくとも胃内でピタバスタチン類の放出を開始する組成物であり、胃内で組成物 (A) 中のピタバスタチン類のほとんどを放出する組成物であってもよいし、胃内で組成物 (A) 中のピタバスタチン類の一部のみを放出する組成物であってもよい。胃内で組成物 (A) 中のピタバスタチン類の 3 0 質量 % 以上を放出する組成物とするの

50

が、投与直後のピタバスタチン類の有効血中濃度を確保するうえで好ましい。

また、腸溶性組成物（Ｂ）としては、 $pH\ 3.0$ 以上で溶解する成分でピタバスタチン類若しくはピタバスタチン類を含む組成物をコーティングするか、又はピタバスタチン類と $pH\ 3.0$ 以上で溶解する成分を混合した組成物が好ましい。従って腸溶性組成物（Ｂ）に含有されるピタバスタチン類は、胃内では殆ど放出されず十二指腸付近を通過後に放出される。

本発明放出制御医薬組成物の有効成分であるピタバスタチン類はその特徴として、十二指腸で良く吸収される（表１参照）。よって胃内で組成物（Ａ）から放出されたピタバスタチン類は殆ど十二指腸で吸収されると考えられる。これに対し腸溶性組成物（Ｂ）は十二指腸付近を通過後にピタバスタチン類を放出するため最初に小腸で吸収されることになる。小腸でのピタバスタチン類の吸収率は、十二指腸と比較し約３分の１であり（表１参照）、仮に小腸で急速にピタバスタチン類が放出されたとしても、急激な吸収は起きない。またピタバスタチン類がこれらの部位を通過するにはある程度の時間を要する。よって小腸～大腸にかけては、ピタバスタチン類はある程度の時間をかけて緩やかに吸収されることになる。以上から本発明の放出制御医薬組成物は、理想的なピタバスタチン類血中濃度を保持することができる。

また通常の薬物では、消化管内における吸収部位が小腸であることより、小腸を通過し大腸に到達した薬物は殆ど吸収されない。そのため徐放性製剤の場合、同一用量の通常製剤と比較して生物学的利用率が低下する等の問題が生じる。しかし、ピタバスタチン類は十二指腸に続き大腸からの吸収率も良い（表１参照）ことから、本発明の放出制御医薬組成物では、同一用量の通常製剤と比較しても殆ど変わらない生物学的利用率が得られる。

表１ ピタバスタチン類のラットにおける吸収部位
(in situ ループ試験)

部位	吸収率(%)	
	0.5h	1h
胃	8.6 ± 1.1	14.4 ± 1.6
十二指腸	65.9 ± 2.1	60.3 ± 10.2
小腸	23.1 ± 3.8	21.3 ± 3.0
大腸	34.4 ± 3.7	51.6 ± 6.7

本発明放出制御医薬組成物に用いられるピタバスタチンは、化学名（＋）－（３Ｒ，５Ｓ，６Ｅ）－７－〔２－シクロプロピル－４－（４－フルオロフェニル）－３－キノリル〕－３，５－ジヒドロキシ－６－ヘプテン酸であり、前記のように優れたＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤であって、高コレステロール血症治療薬として有用であることが知られている。また、ピタバスタチンの塩としては、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が挙げられるが、このうちカルシウム塩が特に好ましい。また、そのエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、*i*－プロピルエステル、*n*－プロピルエステル等のアルキルエステルが挙げられる。組成物（Ａ）は、前記の如く、胃内で組成物（Ａ）中のピタバスタチン類の３０質量％以上を放出する組成物とするのが好ましいが、さらに胃内で組成物（Ａ）中のピタバスタチン類の３０質量％以上６０質量％未満を放出する組成物、６０質量％以上８５質量％未満を放出する組成物、８５質量％以上を放出する組成物のように胃内でのピタバスタチン類放出量を制御するのが好ましい。ここで、胃内での放出率は、被検組成物（Ａ）を、日局一般試験法 溶出試験法第２法（パドル法）を用いて、 $pH\ 1.2$ の人工胃液９００ｍＬ中に投入し、 37 ± 1 、パドル回転数１００rpmの条件で３０分間攪拌した後のピタバスタチン類の溶出量を測定する、又は被検医薬組成物を、日局一般試験法 溶出試験法第２法（パドル法）を用いて、 $pH\ 1.2$ の人工胃液９００ｍＬ中に投入し、 37 ± 1 、パドル回転数１００rpmの条件で３０分間攪拌した後のピタバスタチン類の溶出量を測定し、被検医薬組成物に含有される組成物（Ａ）中のピタバスタチン類の含有量から計算することにより求めることができる。

組成物（Ａ）からの胃内へのピタバスタチン類の放出率は、通常の基剤に徐放性成分を配合することにより調整することができる。ここで、組成物（Ａ）に用いられる基剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、変性コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、木材セルロース、微結晶セルロース、炭酸カルシウム等の賦形剤（増量剤）；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）等の結合剤；低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルボキシスターチナトリウム、カルメロースカルシウム、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスボピドン等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク等の滑沢剤、糖類、セルロース誘導体、ポリビニル誘導体、アルキレンオキシド重合体、油脂類、メタクリル酸メチル・メタクリル酸ブチル・メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、アラビアゴム、ローカストビーンガム、カラギーナン、キサンタンガム、アルファー化デンプン、ペクチン、グルコマンナン、グルテン、カゼイン、ゼラチン、ゼイン等のコーティング剤を配合できる。

ここで糖類としては、乳糖、果糖、ブドウ糖、ショ糖、麦芽糖、マルトース、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マンニトール、トレハロース、フルクトース、シクロデキストリン、エリスリトール、還元パラチノース、ラクチトール等が挙げられる。

セルロース誘導体としては、メチルセルロース、エチルセルロース、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、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。

ポリビニル誘導体としては、ポリビニルピロリドン、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（部分けん化物）等が挙げられる。

アルキレンオキシド重合体としては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等が挙げられる。

油脂類としては、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル４０等が挙げられる。

さらに、組成物（Ａ）には、ピタバスタチン類の経時安定性を向上させる目的で組成物（Ａ）の水溶液又は水分散液のｐＨを６．８以上、特に６．８～７．８にし得る塩基性物質を配合するのが好ましく、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム及び炭酸水素ナトリウムのような制酸剤；Ｌ－アルギニン、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、クエン酸二ナトリウム、コハク酸ナトリウム、塩化アンモニウム及び安息香酸ナトリウムのようなｐＨ調節剤などを挙げることができる。これらのうちメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、Ｌ－アルギニン、リン酸水素二カリウムの使用が特に好ましい。

ここでいうｐＨは、本発明医薬組成物または各組成物（組成物（Ａ）又は腸溶性組成物（Ｂ））の単位投与量の５ｗ／ｖ％懸濁液のｐＨ値である。

組成物（Ａ）への徐放性成分の配合は、ピタバスタチン類又はピタバスタチン類を含む組成物を徐放性成分でコーティングするか、ピタバスタチン類と徐放性成分を混合することにより得られるものが好ましい。ここでコーティング用徐放性成分としては生分解性ポリマー、セルロース誘導体、（メタ）アクリル酸系（共）重合体、アルキレンオキシド重合体、油脂類、シリコーン類、キチン、キトサン、カゼイン、トラガントガム、グアガム、ジェランガム及びアラビアゴム等が挙げられる。

生分解性ポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ－α－シアノアクリル酸エステル、ポリオルソエステル、ポリアミノ酸、ゼラチン等が挙げられる。

セルロース誘導体としては、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、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

10

20

30

40

50

ローズ、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ、カルボキシエチルセルローズ、カルボキシプロピルセルローズ、メチルヒドロキシプロピルセルローズ、セルローズアセチルフタレート、セルローズジアセチルフタレート、セルローストリアセチルフタレート、ポリオキシエチルセルローズフタレート、ヒドロキシエチルセルローズフタレート、ヒドロキシプロピルセルローズフタレート、酢酸セルローズ、及びこれらの塩等が挙げられる。

(メタ)アクリル酸系(共)重合体としては、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸ブチル・メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、アクリル酸重合体、アクリル酸メチル重合体、メタクリル酸ジメチルアミノエチルエーテル重合体等が挙げられる。

10

アルキレンオキシド重合体としては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなどが挙げられる。

油脂類としては、硬化油、モノグリセライド、トリグリセライド、ワックス、高級脂肪酸、ショ糖脂肪酸エステル、高級脂肪酸グリセリンエステル等が挙げられる。

シリコーン類としては、ジメチルポリシロキサン、メチルポリシロキサン、シリコーン油やジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、シリコーン消泡剤、シリコーン樹脂エマルジョン等のジメチルポリシロキサンの混合物等が挙げられる。

また混合用徐放性成分としては、生分解性ポリマー、デンプン類、デキストラン類、セルローズ誘導体、(メタ)アクリル酸系(共)重合体、アルキレンオキシド重合体、油脂類、カラギーナン、キチン、キトサン、カゼイン、トラガントガム、グアガム、ジェランガム、パラフィン、シリコーン類、アラビアゴム、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリリジン、ポリアルギニン、アルギン酸、ペクチン酸、キサンタンガム等が挙げられる。

20

生分解性ポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリオルソエステル、ポリアミノ酸、ゼラチン、コラーゲン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、アルブミン、カゼイン、グロブリン、グルテン等が挙げられる。

デンプン類としては、 α 化アミロデンプン、ゼラチン化デンプン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシエチルデンプン、リン酸化デンプン、酸処理デンプン、酸化デンプン、ジアルデヒドデンプン、シンボイリングスターチ、デキストリン等が挙げられる。

30

デキストラン類としては、デキストラン、デキストラン硫酸、カルボキシメチルデキストラン等が挙げられる。

セルローズ誘導体としては、メチルセルローズ、エチルセルローズ、プロピルセルローズ、ヒドロキシメチルセルローズ、ヒドロキシエチルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ、カルボキシエチルセルローズ、カルボキシプロピルセルローズ、メチルヒドロキシプロピルセルローズ、セルローズアセチルフタレート、セルローズジアセチルフタレート、セルローストリアセチルフタレート、ポリオキシエチルセルローズフタレート、ヒドロキシエチルセルローズフタレート、ヒドロキシプロピルセルローズフタレート、酢酸セルローズ、及びこれらの塩等が挙げられる。

(メタ)アクリル酸系(共)重合体としては、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸ブチル・メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、アクリル酸重合体、アクリル酸メチル重合体、メタクリル酸ジメチルアミノエチルエーテル重合体等が挙げられる。

40

アルキレンオキシド重合体としては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなどが挙げられる。

油脂類としては、硬化油、硬化ヒマシ油、オリーブ油、モノグリセライド、トリグリセライド、ワックス、高級脂肪酸、ショ糖脂肪酸エステル、高級アルコール、高級脂肪酸グリセリンエステル等が挙げられる。

シリコーン類としては、ジメチルポリシロキサン、メチルポリシロキサン、シリコーン油やジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、シリコーン消泡剤、シリコーン樹脂エ

50

マルジョン等のジメチルポリシロキサン混合物等が挙げられる。

腸溶性組成物(B)は、ピタバスタチン類又はピタバスタチン類を含む組成物をpH3.0以上、好ましくはpH4.0以上、さらに好ましくはpH5.0以上で溶解する成分でコーティングするか、又はピタバスタチン類とpH3.0以上、好ましくはpH4.0以上、さらに好ましくはpH5.0以上で溶解する成分を混合することにより得られるものが好ましい。ここで、pH3.0以上で溶解する成分としては、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性(メタ)アクリル酸系(共)重合体、腸溶性マレイン酸系共重合体、腸溶性ポリビニル誘導体などが挙げられる。なお、これらのpH3.0以上で溶解する成分は、pH1.2の人工胃液中では溶解しないことが必要である。

腸溶性セルロース誘導体としては、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートマレエート、セルロースベンゾエートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、セルロースアセテートトリメリエート、セルロースアセテートテトラヒドロフタレート、メチルセルロースフタレート、エチルヒドロキジエチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースなどが挙げられる。

腸溶性(メタ)アクリル酸系(共)重合体としては、スチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・アクリル酸共重合体、メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、アクリル酸メチル・メタクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体などが挙げられる。

腸溶性マレイン酸系共重合体としては、酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、エチレン・マレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・マレイン酸無水物共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・マレイン酸無水物共重合体などが挙げられる。

腸溶性ポリビニル誘導体としては、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセテートフタレート等が挙げられる。

腸溶性組成物(B)には、さらに前記組成物(A)に配合し得る成分として列挙した、徐放性成分、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤及び塩基性物質を配合することができる。

本発明の放出制御医薬組成物は、組成物(A)及び腸溶性組成物(B)を含有するものであるが、組成物(A)中のピタバスタチン類と腸溶性組成物(B)中のピタバスタチン類との質量比は、本発明放出制御医薬組成物を経口投与した際のピタバスタチン類のC_{max}を適度に制御し、AUCの減少を防止し、また長時間にわたり安定した血中濃度を得るように設計される。ここでいう適度なC_{max}とは、1~8mgのピタバスタチン類を含む、徐放性成分を含有しない組成物(A)をヒトに経口投与したときに得られる最高血中濃度をいう。

当該組成物(A)中のピタバスタチン類と、腸溶性組成物(B)中のピタバスタチン類との質量比は、組成物(A)中のピタバスタチン類の胃内での放出率により相違する。当該放出率が85質量%以上の場合の前記質量比は、1:1~1:40、さらに1:1~1:20、特に1:1~1:7が好ましい。当該放出率が60質量%以上85質量%未満の場合の前記質量比は、15:1~1:30、さらに10:1~1:20、特に5:1~1:15が好ましい。当該放出率が30質量%以上60質量%未満の場合の前記質量比は、30:1~1:20、さらに20:1~1:15、特に15:1~1:10が好ましい。

本発明放出制御医薬組成物は、組成物(A)と腸溶性組成物(B)とを含有するものであり、より具体的には、組成物(A)と腸溶性組成物(B)とを混合した製剤、又は組成物(A)と腸溶性組成物(B)とを別々に製剤化して得られた製剤；又は腸溶性組成物(B)の外側を組成物(A)で覆った製剤等が挙げられる。

本発明放出制御医薬組成物の形態としては、経口投与用製剤、例えば錠剤、顆粒剤及びカプセル剤が好ましい。ここで、錠剤には、裸錠、チュアブル錠、フィルムコーティング錠、糖衣錠、有核錠、多層錠が含まれる。顆粒剤には、散剤及び細粒剤が含まれる。カプセル剤には、硬カプセル剤、軟カプセル剤が含まれる。

本発明放出制御医薬組成物中のピタバスタチン類の配合量は、特に限定されないが0.01～60質量%が好ましい。

本発明の放出制御医薬組成物中への通常の基剤、徐放性成分及び腸溶性成分の配合量は、これらの添加剤の種類、薬物放出制御の設計等によって異なるが、それぞれ0.01～80質量%、さらに0.1～50質量%、特に1.0～30質量%が好ましい。

また、塩基性物質は前記のpHに調節する量、例えば0.01～20質量%、増量剤は0～90質量%、結合剤は0～20質量%、崩壊剤は0～30質量%、滑沢剤は0～20質量%、甘味剤は0～30質量%、矯味剤は0～30質量%、着色剤は0～5質量%配合することが好ましい。

本発明放出制御医薬組成物において、ピタバスタチン類の良好な血中濃度を得るための好ましい形態としては、次のものが挙げられる。

(1) 腸溶性組成物(B)の周りに組成物(A)をコーティングした顆粒剤。

(2) 上記(1)の腸溶性組成物(B)と組成物(A)を、増量剤、結合剤、崩壊剤等の医薬品添加物と混合し成形した顆粒剤。

(3) 2種以上の溶出パターンを有する顆粒であって、少なくとも組成物(A)、腸溶性組成物(B)を含む顆粒剤。

(4) 上記(1)、(2)及び/又は(3)の顆粒剤をカプセルに充填したカプセル剤。

(5) 上記(4)で成形したカプセル剤と(A)組成物をカプセルに充填したカプセル剤。

(6) 上記(1)、(2)及び/又は(3)の顆粒剤に増量剤、結合剤及び崩壊剤から選ばれる1種以上の医薬品添加物を配合して成形した錠剤。

(7) 上記(3)の2種以上の溶出パターンを有する顆粒に増量剤、結合剤及び崩壊剤から選ばれる1種以上の医薬品添加物を配合して成形した多層錠。

(8) 腸溶性組成物(B)と、組成物(A)を別層として成形した多層錠。

(9) 腸溶性組成物(B)を核錠とし、組成物(A)を外層として成形した有核錠。

(10) (8)及び/又は(9)で成形した錠剤を核錠とし、組成物(A)を外層として成形した有核錠。

かくして得られる本発明の放出制御医薬組成物は、ピタバスタチン類の1日投与量として0.5～64mg、好ましくは1～32mg、特に好ましくは4～16mgとなるように設計するのが好ましい。

実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

(1) 実施例1

10

20

30

表 2

成分		配合量(mg)
腸溶性顆粒 A	精製白糖球状顆粒	114.00
	ピタバスタチンカルシウム塩	12.00
	ショ糖	30.75
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R)	18.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.40
	タルク	0.60
	クエン酸トリエチル	2.25
	小計	180.00
	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 (登録商標: オイドラギット L)	41.58
	タルク	8.28
	クエン酸トリエチル	4.14
	小計	234.00
	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	ショ糖	10.25
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R)	6.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
	タルク	0.20
	クエン酸トリエチル	0.75
	合計	256.00

精製水 3000.0 g 中にピタバスタチンカルシウム塩 240.0 g、ショ糖 615.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R) 360.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 48.0 g、タルク 12.0 g 及びクエン酸トリエチル 45.0 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、薬物含有コーティング溶液を調製した。

精製白糖球状顆粒 2280.0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 36 に温めた。薬物含有コーティング溶液を精製白糖球状顆粒にコーティングし、薬物層を形成することにより、顆粒 A 3600.0 g を製造した。

エタノール 6912.0 g 中にメタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 (登録商標: オイドラギット L) 831.6 g、クエン酸トリエチル 82.8 g 及びタルク 165.6 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。顆粒 A 3600.0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 36 に温めた。腸溶性コーティング溶液を顆粒 A にコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒 A 4680.0 g を製造した。

精製水 1000.0 g 中にピタバスタチンカルシウム塩 80.0 g、ショ糖 205.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R) 120.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 16.0 g、タルク 4.0 g 及びクエン酸トリエチル 15.0 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、薬物含有コーティング溶液を調製した。

腸溶性顆粒 A 4680.0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 36 に温めた。薬物含有コーティング溶液を腸溶性顆粒 A にコーティングし、薬物層を形成することにより得た顆粒 5120.0 g を 256.0 mg ずつ分割分包し、顆粒剤 20000 包を製造した。

(2) 実施例 2

表 3

成分		配合量(mg)
腸溶性顆粒	顆粒A	30.00
	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS）	12.40
	ヒドロキシプロピルセルロース	3.10
	タルク	0.95
	クエン酸トリエチル	1.55
	小計	48.00
	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	ショ糖	10.25
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）	6.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
	タルク	0.20
	クエン酸トリエチル	0.75
	ヒドロキシメチルプロピルセルロースフタレート	16.17
	タルク	3.22
	クエン酸トリエチル	1.61
	小計	91.00
	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	ショ糖	10.25
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）	6.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
	タルク	0.20
	クエン酸トリエチル	0.75
	合計	113.00

実施例 1 と同様な製造方法により、顆粒 A 300.0 g を製造した。

エタノール 1200.0 g 中にアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS）124.0 g、ヒドロキシプロピルセルロース 31.0 g、クエン酸トリエチル 15.5 g 及びタルク 9.5 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、コーティング溶液を調製した。

顆粒 A 300.0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 36 に温めた。前述で調製したコーティング溶液を顆粒 A にコーティングし、顆粒 480.0 g を製造した。精製水 500.0 g 中にピタバスタチンカルシウム塩 40.0 g、ショ糖 102.5 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）60.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 8.0 g、タルク 2.0 g 及びクエン酸トリエチル 7.5 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、薬物含有コーティング溶液を調製した。エタノール 1312.5 g 中にヒドロキシメチルプロピルセルロースフタレート 161.7 g、クエン酸トリエチル 16.1 g 及びタルク 32.2 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。

顆粒 480.0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 36 に温めた。まず薬物含有コーティング溶液を顆粒にコーティングした後、腸溶性コーティング溶液を続けてコーティングし腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒 910.0 g を製造した。精製水 500.0 g 中にピタバスタチンカルシウム塩 40.0 g、ショ糖 102.5 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）60.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 8.0 g、タルク 2.0 g 及びクエン酸トリエチル 7.5 g を加

え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、薬物含有コーティング溶液を調製した。
腸溶性顆粒 910.0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 36 に温めた。
薬物含有コーティング溶液を腸溶性顆粒にコーティングし、薬物層を形成することにより
得た顆粒 1130.0 g を 113.0 mg ずつ分割分包し、顆粒剤 10000 包を製造した。

(3) 実施例 3

表 4

成分		配合量(mg)
顆粒	顆粒 A	180.00
	エチルセルロース	10.00
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標: TC-5R)	32.50
	タルク	8.25
	クエン酸トリエチル	3.25
	小計	234.00
腸溶性顆粒	顆粒 A	60.00
	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体(登録商標: オイドラギット S)	13.86
	タルク	2.76
	クエン酸トリエチル	1.38
	小計	78.00
合計		312.00

実施例 1 と同様な製造方法により、顆粒 A 2400.0 g を製造した。

精製水 1500 g 中にヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標: TC-5R) 325.0 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解させた水溶液と、エタノール 4000.0 g 中にエチルセルロース 100.0 g、クエン酸トリエチル 32.5 g 及びタルク 82.5 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させたエタノール溶液とを混合し、コーティング溶液を調製した。

顆粒 A の一部 1800.0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 36 に温めた。コーティング溶液を顆粒 A にコーティングし、顆粒 2340.0 g を製造した。

エタノール 1152.0 g 中にメタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体(登録商標: オイドラギット S) 138.6 g、クエン酸トリエチル 13.8 g 及びタルク 27.6 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。

顆粒 A の一部 600.0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 36 に温めた。腸溶性コーティング溶液を顆粒 A にコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒 780.0 g を製造した。

顆粒 2340.0 g 及び腸溶性顆粒 780.0 g を混合し、312.0 mg ずつ分割分包し、顆粒剤 10000 包を製造した。

(4) 実施例 4

表 5

成分		配合量 (mg)
顆粒 A		60.00
顆 粒	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS）	65.52
	乳糖	43.68
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
	小計	120.00
腸 溶 性 顆 粒	顆粒 A	90.00
	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	20.79
	タルク	4.14
	クエン酸トリエチル	2.07
	小計	117.00
合計		297.00

10

実施例 1 と同様な製造方法により、顆粒 A 2 2 5 0 . 0 g を製造した。

20

ピタバスタチンカルシウム塩 6 0 . 0 g、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS）9 8 2 . 8 g、乳糖 6 5 5 . 2 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 9 0 . 0 g 及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 1 2 . 0 g を混合し、均質な粉末混合物を調製し、エタノールを適量加え攪拌造粒法にて顆粒化し、顆粒 1 8 0 0 . 0 g を製造した。

エタノール 5 2 2 5 . 5 g 中に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 3 1 1 . 8 5 g、クエン酸トリエチル 3 1 . 0 5 g 及びタルク 6 2 . 1 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。

顆粒 A の一部 1 3 5 0 . 0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 3 6 に温めた。腸溶性コーティング溶液を顆粒 A にコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒 1 7 5 5 . 0 g を製造した。

30

顆粒 A 9 0 0 . 0 g、顆粒 1 8 0 0 . 0 g 及び腸溶性顆粒 1 7 5 5 . 0 g を混合し 2 9 7 . 0 m g ずつ分割分包し、顆粒剤 1 5 0 0 0 包を製造した。

（ 5 ）実施例 5

表 6

成分	配合量 (mg)
顆粒 A	60.00
腸溶性顆粒 A	234.00
1号ゼラチンカプセル	—
合計	294.00

40

実施例 1 と同様な製造方法により、顆粒 A 1 2 0 0 . 0 g を製造した。

実施例 1 と同様な製造方法により、腸溶性顆粒 A 4 6 8 0 . 0 g を製造した。

顆粒 A 1 2 0 0 . 0 g 及び腸溶性顆粒 A 4 6 8 0 . 0 g を混合し、1カプセルあたり 2 9 4 . 0 m g ずつ充填し、カプセル剤（1号ゼラチンカプセル）2 0 0 0 0 個を製造した。

（ 6 ）実施例 6

表 7

成分		配合量 (mg)
顆粒 A		90.00
腸溶性顆粒	顆粒 A	90.00
	メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（登録商標：オイドラギット L-30D55）	20.79
	タルク	4.14
	クエン酸トリエチル	2.07
	小計	117.00
結晶セルロース		214.62
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）		14.70
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース		58.80
ステアリン酸マグネシウム		5.88
合計		501.00

10

実施例 1 と同様な製造方法により、顆粒 A 1 8 0 0 . 0 g を製造した。

精製水 2 3 0 4 . 0 g 中にメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（登録商標：オイドラギット L - 3 0 D 5 5 ） 2 0 7 . 9 g、クエン酸トリエチル 2 0 . 7 g 及びタルク 4 1 . 4 g を加え、ディスペンサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。

20

顆粒 A の一部 9 0 0 . 0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 3 6 に温めた。腸溶性コーティング溶液を顆粒 A にコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒 1 1 7 0 . 0 g を製造した。

顆粒 A 9 0 0 . 0 g、腸溶性顆粒 1 1 7 0 . 0 g、結晶セルロース 2 1 4 6 . 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC - 5 R）1 4 7 . 0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 5 8 8 . 0 g 及びステアリン酸マグネシウム 5 8 . 8 g を混合し、1 錠あたり 5 0 1 . 0 m g となるように打錠し、錠剤 1 0 0 0 0 錠を製造した。

（ 7 ）実施例 7

表 8

成分		配合量 (mg)
腸溶性顆粒 A		195.00
混合顆粒	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	乳糖	345.00
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	77.00
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）	8.80
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
	ステアリン酸マグネシウム	4.40
	小計	440.00
合計		635.00

30

実施例 1 と同様な製造方法により、腸溶性顆粒 A 1 9 5 0 . 0 g を製造した。

ピタバスタチンカルシウム塩 4 0 . 0 g、乳糖 3 4 5 0 . 0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 7 7 0 . 0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC - 5 R）8 8 . 0 g 及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 8 . 0 g を混合し、均質な粉末混合物を調製し、精製水を適量加え攪拌造粒法にて顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 4 4 . 0 g を混合し、混合顆粒 4 4 0 0 . 0 g を製造した。

腸溶性顆粒 A 1 9 5 0 . 0 g 及び混合顆粒 4 4 0 0 . 0 g を混合し、1 錠あたり 6 3 5 . 0 m g となるように打錠し、錠剤 1 0 0 0 0 錠を製造した。

40

（ 8 ）実施例 8

表 9

成分		配合量(mg)
A層	顆粒A	60.00
	結晶セルロース	43.80
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標: TC-5R)	3.00
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	12.00
	ステアリン酸マグネシウム	1.20
	小計	120.00
B層	腸溶性顆粒A	78.00
	結晶セルロース	56.94
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標: TC-5R)	3.90
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	15.60
	ステアリン酸マグネシウム	1.56
	小計	156.00
合計		276.00

実施例 1 と同様な製造方法により、顆粒 A 600.0 g を製造した。

実施例 1 と同様な製造方法により、腸溶性顆粒 A 780.0 g を製造した。

顆粒 A 600.0 g、結晶セルロース 438.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標: TC-5R) 30.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 120.0 g 及びステアリン酸マグネシウム 12.0 g を混合したものと、腸溶性顆粒 A 780.0 g、結晶セルロース 569.4 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標: TC-5R) 39.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 156.0 g 及びステアリン酸マグネシウム 15.6 g を混合したものとを 2 層に、1 錠あたり 276.0 mg (A 層が 120.0 mg、B 層が 156.0 mg) となるように打錠し、2 層錠剤 1000 錠を製造した。

(9) 実施例 9

表 10

成分		配合量(mg)
A層	混合顆粒	440.00
B層	ピタバスタチンカルシウム塩	8.00
	カルボキシメチルエチルセルロース	101.04
	乳糖	67.36
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.60
	ステアリン酸マグネシウム	2.00
	小計	200.00
合計		640.00

実施例 7 と同様な製造方法により、混合顆粒 4400.0 g を製造した。

ピタバスタチンカルシウム塩 80.0 g、カルボキシメチルエチルセルロース 1010.4 g、乳糖 673.6 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 200.0 g 及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 16.0 g を混合し、均質な粉末混合物を調製し、エタノールを適量加え攪拌造粒法にて顆粒化し顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 20.0 g を混合し、腸溶性混合顆粒 2000.0 g を製造した。

混合顆粒 4400.0 g と腸溶性混合顆粒 2000.0 g を 2 層に、1 錠あたり 640.0 mg (A 層が 440.0 mg、B 層が 200.0 mg) となるように打錠し、2 層錠剤 1000 錠を製造した。

(10) 実施例 10

表 1 1

成分		配合量(mg)
A層	ピタバスタチンカルシウム塩	8.00
	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS）	56.88
	乳糖	160.32
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	12.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.60
	ステアリン酸マグネシウム	1.20
	小計	240.00
B層	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	カルボキシメチルエチルセルロース	50.52
	乳糖	33.68
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
	ステアリン酸マグネシウム	1.00
	小計	100.00
合計		340.00

10

20

ピタバスタチンカルシウム塩 80.0 g、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS）568.8 g、乳糖 1603.2 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 120.0 g 及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 16.0 g を混合し、均質な粉末混合物を調製し、エタノールを適量加え攪拌造粒法にて顆粒化し顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 12.0 g を混合し、混合顆粒 2400.0 g を製造した。

ピタバスタチンカルシウム塩 40.0 g、カルボキシメチルエチルセルロース 505.2 g、乳糖 336.8 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100.0 g 及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 8.0 g を混合し、均質な粉末混合物を調製し、エタノールを適量加え攪拌造粒法にて顆粒化し顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 10.0 g を混合し、腸溶性混合顆粒 1000.0 g を製造した。

30

混合顆粒 2400.0 g と腸溶性混合顆粒 1000.0 g を 2 層に、1 錠あたり 340.0 mg（A 層が 240.0 mg、B 層が 100.0 mg）となるように打錠し、2 層錠剤 10000 錠を製造した。

（11）実施例 11

表 1 2

成分		配合量(mg)
核錠	ピタバスタチンカルシウム塩	6.00
	乳糖	32.40
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.50
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）	0.75
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.90
	ステアリン酸マグネシウム	0.45
	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（登録商標：オイドラギット S）	15.40
	タルク	1.54
	クエン酸トリエチル	3.06
	小計	65.00
外層	混合顆粒	220.00
合計		285.00

10

ピタバスタチンカルシウム塩 60.0 g、乳糖 324.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 45.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）7.5 g 及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 9.0 g を混合し、均質な粉末混合物を調製し、精製水を適量加え攪拌造粒法にて顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 4.5 g を混合し、1錠あたり 45.0 mg となるように打錠し、素錠 450.0 g（10000錠）を製造した。

20

エタノール 2560.0 g 中にメタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（登録商標：オイドラギット S）154.0 g、クエン酸トリエチル 30.6 g 及びタルク 15.4 g を加え、ディスペルサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。素錠 450.0 g をコーティングパンに移し、40 - 45℃ に温めた。腸溶性コーティング溶液を素錠にコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性錠 650.0 g（10000錠）を製造した。

30

実施例 7 と同様な製造方法により、混合顆粒 2200.0 g を製造した。

核錠を腸溶性錠 650.0 g、外層を混合顆粒 2200.0 g として、1錠あたり 285.0 mg となるように有核打錠し、有核錠剤 10000錠を製造した。

（12）実施例 12

表 1 3

成分		配合量(mg)
核錠	ピタバスタチンカルシウム塩	9.00
	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（登録商標：オイドラギット S）	38.07
	乳糖	25.38
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.85
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.80
	ステアリン酸マグネシウム	0.90
	小計	80.00
外層	混合顆粒	330.00
合計		410.00

40

実施例 7 と同様な製造方法により、混合顆粒 3300.0 g を製造した。

50

ピタバスタチンカルシウム塩 90.0 g、メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（登録商標：オイドラギット S）380.7 g、乳糖 253.8 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 48.5 g 及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 18.0 g を混合し、均質な粉末混合物を調製し、エタノールを適量加え攪拌造粒法にて顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 9.0 g を混合し、1錠あたり 80.0 mg となるように打錠し、腸溶性錠 800.0 g（10000錠）を製造した。

核錠を腸溶性錠 800.0 g、外層を混合顆粒 3300.0 g として、1錠あたり 410.0 mg となるように有核打錠し、有核錠剤 10000錠を製造した。

（13）実施例 13

表 14

成分		配合量(mg)
核錠	精製白糖球状顆粒	40.00
	ピタバスタチンカルシウム塩	12.00
	ショ糖	14.35
	腸溶性顆粒	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）	8.40
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.40
	タルク	0.60
	クエン酸トリエチル	2.25
	セルロースアセテートフタレート	18.48
	タルク	3.68
	クエン酸トリエチル	1.84
	小計	104.00
	結晶セルロース	75.92
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）	5.20
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20.80
外層	ステアリン酸マグネシウム	2.08
	小計	208.00
合計	混合顆粒	440.00
合計		648.00

精製水 4000.0 g 中にピタバスタチンカルシウム塩 120.0 g、ショ糖 143.5 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）84.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 24.0 g、タルク 6.0 g 及びクエン酸トリエチル 22.5 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、薬物含有コーティング溶液を調製した。

精製白糖球状顆粒 400.0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 36℃ に温めた。薬物含有コーティング溶液を精製白糖球状顆粒にコーティングし、薬物層を形成することにより、顆粒 800.0 g を製造した。

アセトン 2304.0 g 中にセルロースアセテートフタレート 184.8 g、クエン酸トリエチル 18.4 g 及びタルク 36.8 g を加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。

顆粒 800.0 g を転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約 36℃ に温めた。腸溶性コーティング溶液を顆粒にコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒 1040.0 g を製造した。

腸溶性顆粒 1040.0 g、結晶セルロース 759.2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）52.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 208.0 g 及びステアリン酸マグネシウム 20.8 g を混合し、1錠あたり 208.0 mg となるように打錠し、核錠 2080.0 g（10000錠）を製造した。

実施例 7 と同様な製造方法により、混合顆粒 4 4 0 0 . 0 g を製造した。
この核錠 2 0 8 0 . 0 g と外層としての混合顆粒 4 4 0 0 . 0 g と合わせ、1 錠あたり 6 4 8 . 0 m g となるように有核打錠し有核錠剤 1 0 0 0 0 錠を製造した。

製造例 1 及び 2

表 1 5 に記載の処方により、ピタバスタチン放出制御錠が得られる。核錠を調製した後、この核錠に薬物放出制御皮膜層を形成する。メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（商品名：オイドラギット L、販売元：樋口商会）は、p H 6 ~ 1 4 で溶解する腸溶性ポリマーであり、エチルセルロース（商品名：エトセル、製造元：D o w C h e m i c a l 社）は p H 非依存性の徐放性ポリマーである。得られる錠剤はピタバスタチンの放出制御錠剤である。

表 1 5

	成 分	製造例 (mg/T)	
		1	2
核錠	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0	8.0
	乳糖	94.4	94.4
	低置換ヒドロキシプロピルセルロース	12.0	12.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.0	2.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.4	2.4
	ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2
	小計	120.0	120.0
薬物放出制御皮膜層	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体	8.0	—
	エチルセルロース	—	8.0
	クエン酸トリエチル	1.2	1.2
	タルク	2.5	2.5
	酸化チタン	1.3	1.3
	小計	13.0	13.0
	合計	133.0	133.0

実施例 1 4

製造例 1 の錠剤に表 1 6 のピタバスタチン含有組成物をさらにコーティングする。実施例 1 4 の錠剤は、最外層の速放性部分と内層の放出制御部分との組み合わせにより、投与直後からピタバスタチンの安定した放出性が長時間維持される。

表 1 6

	成 分	実施例14(mg/T)
内層	製造例 1 の錠剤	133.0
最外層	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0
	乳糖	304.0
	低置換ヒドロキシプロピルセルロース	36.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.4
	ステアリン酸マグネシウム	3.6
	小計	360.0
	合計	493.0

実施例 1 5

表 1 7 に記載の処方により、ピタバスタチン放出制御顆粒が得られる。核顆粒を調製した後、薬物放出制御皮膜層を形成する。核顆粒と、核顆粒を薬物放出制御皮膜層で形成した

顆粒とを、混合して放出制御顆粒とすることができる。

表 1 7

	成 分	実施例15(mg/day)
核顆粒	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0
	D-マンニトール	334.0
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	21.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	21.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	16.0
	小計	400.0
薬物放出制御皮膜層	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体	54.0
	クエン酸トリエチル	12.0
	タルク	50.0
	酸化チタン	4.0
	小計	120.0

10

実施例 1 6

表 1 8 の処方により、実施例 1 5 と同様にして、実施例 1 5 の場合よりも放出性を遅らせた顆粒剤が得られる。

20

表 1 8

	成 分	実施例16(mg/day)
核顆粒	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0
	D-マンニトール	334.0
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	21.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	21.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	16.0
	小計	400.0
薬物放出制御皮膜層	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体	54.0
	エチルセルロース	27.0
	クエン酸トリエチル	18.0
	タルク	75.0
	酸化チタン	6.0
	小計	180.0

30

表 1 7 の核顆粒；表 1 7 の薬物放出制御皮膜形成顆粒；表 1 8 の薬物放出制御皮膜形成顆粒を混合してカプセルに充填すれば、ピタバスタチン放出性の制御されたカプセル剤が得られる。

40

表 1 7 の核顆粒；表 1 7 の薬物放出制御皮膜形成顆粒；表 1 8 の薬物放出制御皮膜形成顆粒を混合して成形打錠すれば、ピタバスタチン放出性の制御された錠剤が得られる。

表 1 7 の核顆粒と、表 1 7 の薬物放出制御皮膜形成顆粒とをそれぞれ層状に成形して打錠すれば、ピタバスタチン放出性の制御された多層錠が得られる。

製造例 3

表 1 9 の処方により、ピタバスタチン放出制御錠が得られる。すなわち、表 1 9 の核錠を調製し、次いでその外層に表 1 9 の外層に相当する成分を用いて圧縮成形し、有核錠を得る。

表 19

成 分		製造例3 (mg/T)
核錠	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0
	乳糖	46.4
	クロスポビドン	20.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.4
	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩	20.0
	化トリメチルアンモニウムエチル共重合体 ^{*1}	20.0
	モノグリセライド	1.2
合計		120.0
外層	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0
	乳糖	304.0
	低置換ヒドロキシプロピルセルロース	36.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.4
	ステアリン酸マグネシウム	3.6
小計		360.0

*1：オイドラギットRS、樋口商会販売

比較例 1

表 20

成分	配合量 (mg)
ピタバスタチンカルシウム塩	16.00
乳糖	86.40
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	12.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）	2.00
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.40
ステアリン酸マグネシウム	1.20
合計	120.00

WO 97 / 23200 の実施例 5 を基本に作製した。

ピタバスタチンカルシウム塩 400.0 g、乳糖 2160.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 300.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）50.0 g 及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 60.0 g を混合し、均質な粉末混合物を調製し、精製水を 594.0 g 加え攪拌造粒法にて顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 30.0 g を混合し、1 錠あたり 120.0 mg となるように打錠し、錠剤 25000 錠を製造した。

比較例 2

表 2 1

成分	配合量(mg)
ピタバスタチンカルシウム塩	16.00
乳糖	48.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：Methocel K100 LV）	80.00
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	6.40
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.00
ステアリン酸マグネシウム	1.60
合計	160.00

10

ピタバスタチンカルシウム塩 320.0 g、乳糖 960.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：Methocel K100 LV）1600.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 128.0 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 160.0 g を混合し、均質な粉末混合物を調製し、精製水を 1108.8 g 加え攪拌造粒法にて顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 32.0 g を混合し、1錠あたり 160.0 mg となるように打錠し、錠剤 20000 錠を製造した。

試験例 1 溶出試験

実施例 5（組成物（A）と腸溶性組成物（B）配合製剤）、比較例 1（通常製剤）及び比較例 2（徐放性製剤）の各製剤からのピタバスタチンの溶出性を次法に従って行った。

20

溶出試験（日局一般試験法 溶出試験法第 2 法（パドル法））

塩化ナトリウム 2.0 g に塩化水素含量 36% の塩酸 7.0 mL 及び水を加えて溶かし 1000 mL とし、pH 1.2 の人工胃液を調製した。

0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mL に 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム試液 118 mL 及び水を加えて 1000 mL とし、pH 6.8 の人工腸液を調製した。

実施例 5、比較例 1 及び比較例 2 の各 1 製剤を pH 1.2 の人工胃液 900 mL 中に投入し、温度 37 ± 1 、パドル回転数 100 rpm の条件で試験開始から試験開始後 3 時間目まで行なった。その後速やかに溶出試験液を pH 6.8 の人工腸液 900 mL に変更し、温度 37 ± 1 、パドル回転数 100 rpm の条件でさらに 21 時間溶出試験を行ない、溶出量を測定した。各時間に採取した試料溶液は細孔径 0.45 μ m のセルロースアセテート製メンブランフィルター（東洋濾紙製 DISMIC-25cs）にて濾過し、ピタバスタチンの溶出率は逆相系カラム（野村化学株式会社製：Develosil ODS-HG-5）を用いた高性能液体クロマトグラフ法により測定した。その結果を図 1 に示す。

30

試験例 2 吸収性試験

実施例 5、比較例 1 及び比較例 2 の各製剤を、絶食条件下の HRA 系ビーグル犬（体重約 10 kg）に、1 製剤ずつ経口投与し、投与後 24 時間迄、経時的に採血し、遠心分離した後、高性能液体クロマトグラフ法により血中のピタバスタチンの濃度を測定した。その結果を表 22 と図 2 に示す。また薬物動態学的数値を表 23 に示す。この結果より、本発明の放出制御製剤は通常製剤と比べて C_{max} を 2 分の 1 に低下させ、且つ通常製剤と同等の AUC を得ることが出来た。反面、0 次の薬物放出性を有する徐放性製剤の場合では通常製剤よりも C_{max} が大きく低下し、AUC も大幅に減少した。よって本放出制御製剤は安全かつ有効性の高い製剤である。

40

表 2 2. 実施例 5, 比較例 1 及び 2 をビーグル犬に経口投与した時の各時間におけるピタバスタチン血中濃度

時間 (h)	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	24
実施例 5 (ng/mL)	0	229.7	505.7	533.3	536.8	386.0	373.0	229.3	112.5	59.8	8.2
比較例 1 (ng/mL)	0	1246.3	1179.7	690.8	475.2	323.7	226.5	155.8	49.3	29.0	8.3
比較例 2 (ng/mL)	0	10.2	52.2	73.7	76.5	131.3	161.8	171.7	49.0	25.3	3.2

表 2 3. 実施例 5, 比較例 1 及び比較例 2 をビーグル犬に経口投与した時のピタバスタチン薬物動態学的数値

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
実施例 5	1.8	748.0	3202
比較例 1	0.7	1434.8	3279
比較例 2	4.7	210.5	1166

産業上の利用可能性

本発明の放出制御医薬組成物を用いれば、ピタバスタチン類の血中濃度が投与直後から長時間適度に維持されるので、安全かつ有効性の高い高コレステロール血症治療が可能となる。

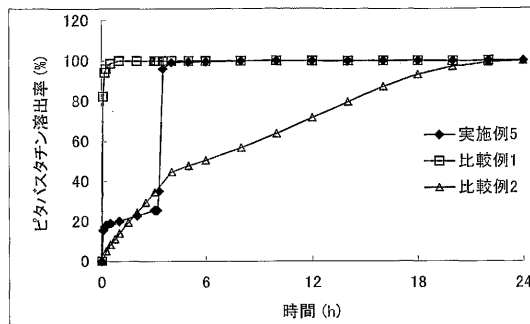
【図面の簡単な説明】

図 1 は、実施例 5、比較例 1 及び比較例 2 の組成物の溶出試験結果を示す図である。

図 2 は、実施例 5、比較例 1 及び比較例 2 の組成物を犬に経口投与した場合の血漿中ピタバスタチン濃度の変化を示す図である。

【図 1】

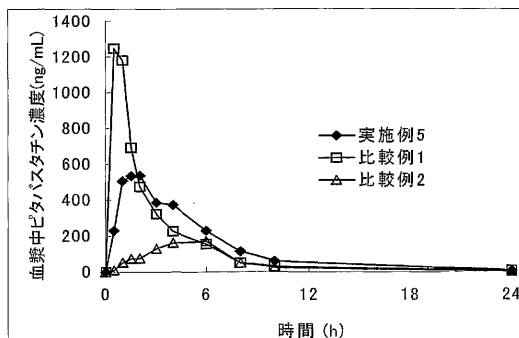
図 1



(0→3時間：日局第一液、3→24時間：日局第二液)

【図 2】

図 2



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	9/32 (2006.01)	A 6 1 K 9/32
A 6 1 K	9/36 (2006.01)	A 6 1 K 9/36
A 6 1 K	9/62 (2006.01)	A 6 1 K 9/62

(74)代理人 100117156
弁理士 村田 正樹

(74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人

(74)代理人 100089048
弁理士 浅野 康隆

(74)代理人 100101317
弁理士 的場 ひろみ

(72)発明者 谷澤 良夫
静岡県富士市宮下 5 2 4 - 3 - 3 0 1

(72)発明者 下川 達張
静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 - 3 3 2

(72)発明者 小川 廣忠
静岡県富士市鈴川西町 2 0 - 1 4

(72)発明者 渡邊 まゆみ
静岡県富士市今泉 4 - 8 - 2 2 サンライフ C 1 0 1

(72)発明者 大箸 千裕
静岡県富士市宮島 3 6 2 - 4

(72)発明者 川島 弘行
静岡県富士市鈴川西町 1 - 1 7 - 9

(72)発明者 篠田 泰雄
静岡県静岡市馬場町 7 4

(72)発明者 稲木 敏男
静岡県三島市西若町 6 - 1 0 - 2 0 3

審査官 櫛引 明佳

(56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 2 3 2 0 0 (W O , A 1)
国際公開第 9 9 / 0 3 0 6 9 2 (W O , A 1)
特開平 0 6 - 2 5 6 1 9 3 (J P , A)
特開平 0 6 - 1 8 4 0 0 1 (J P , A)
特開平 0 3 - 0 0 2 1 1 4 (J P , A)
特開平 0 2 - 2 4 0 0 1 7 (J P , A)
特開昭 6 2 - 0 9 9 3 2 2 (J P , A)
特開昭 6 0 - 0 6 4 9 2 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/47
A61P 3/06
A61K 9/16
A61K 9/26
A61K 9/28
A61K 9/32

A61K 9/36

A61K 9/62

CA/REGISTRY/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus(JDreamII)