

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4856843号
(P4856843)

(45) 発行日 平成24年1月18日(2012.1.18)

(24) 登録日 平成23年11月4日(2011.11.4)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 K 31/216 (2006.01) A 6 1 K 31/216
A 6 1 K 9/20 (2006.01) A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/30 (2006.01) A 6 1 K 9/30
A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/36

請求項の数 11 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-557389 (P2002-557389)
(86) (22) 出願日 平成14年1月22日(2002.1.22)
(65) 公表番号 特表2004-525887 (P2004-525887A)
(43) 公表日 平成16年8月26日(2004.8.26)
(86) 国際出願番号 PCT/FR2002/000245
(87) 国際公開番号 W02002/056881
(87) 国際公開日 平成14年7月25日(2002.7.25)
審査請求日 平成16年10月18日(2004.10.18)
審判番号 不服2009-5660 (P2009-5660/J1)
審判請求日 平成21年3月16日(2009.3.16)
(31) 優先権主張番号 01/00833
(32) 優先日 平成13年1月22日(2001.1.22)
(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 596160894
ラボラトワール フルニエ エス・アー
フランス国 エフ-21079 ディジ
ン セデ, ペー. ペー. 27912,
ブルヴァール クレマンソー 28
(74) 代理人 110000914
特許業務法人 安富国際特許事務所
(72) 発明者 パスカル ブルカン
フランス国 エフ-21240 タラン,
アレー ロジェ ルナール 1
(72) 発明者 フィリップ レジノー
フランス国 エフ-21121 フォンテ
ーヌ レ ディジョン, リュ ド プロヴ
ァンス 13

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規フェノフィブラート錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 50～250mg の微粉化フェノフィブラート；フェノフィブラート重量の1～5%の界面活性剤；フェノフィブラート重量の15～40%のアルファ化デンプン；及びフェノフィブラート重量の5～30%の微結晶のセルロース

を含有する顆粒であり、C12二糖類を含まず、ポリビニルピロリドン水溶液を用いて混合物を顆粒化することにより得られる顆粒；

b) 架橋型ポリビニルピロリドン；

c) 必要であれば、流動性補助剤又は潤滑剤

を含有し、フェノフィブラートの量は、錠剤の重量に対して50重量%を超えるものとする混合物を打錠することにより得られることを特徴とするフェノフィブラート錠剤。

【請求項 2】

錠剤を得るために用いる前記界面活性剤は固形であり、フェノフィブラートとの共微粉化物の形態をとることを特徴とする請求項1に記載のフェノフィブラート錠剤。

【請求項 3】

錠剤を得るために用いる前記界面活性剤は、ポリビニルピロリドンを含む顆粒化溶液中にあることを特徴とする請求項1に記載のフェノフィブラート錠剤。

【請求項 4】

フェノフィブラートを200mg含有することを特徴とする請求項1～3のいずれかに記

載のフェノフィブラート錠剤。

【請求項 5】

前記界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムであることを特徴とする請求項 1～4 のいずれかに記載のフェノフィブラート錠剤。

【請求項 6】

前記ポリビニルピロリドンの平均分子量は 2 5 0 0 0 ～ 1 0 0 0 0 0 のオーダーであることを特徴とする請求項 1～5 のいずれかに記載のフェノフィブラート錠剤。

【請求項 7】

前記架橋型ポリビニルピロリドンはフェノフィブラートの重量の 6～1 8 %であることを特徴とする請求項 1～6 のいずれかに記載のフェノフィブラート錠剤。

10

【請求項 8】

保護用ワニスの皮膜からなる被覆を有することを特徴とする請求項 1～7 のいずれかに記載のフェノフィブラート錠剤。

【請求項 9】

－有効量のフェノフィブラートと、フェノフィブラートの重量の 1～5 重量%で用いられる固形界面活性剤とを共微粉化すること；

－その生成物を、フェノフィブラート重量の 1 5～4 0 %のアルファ化デンプン及びフェノフィブラート重量の 5～3 0 %の微結晶のセルロースの混合物のみからなる少なくとも 1 つの固形賦形剤と共に、粉末の形態で混合すること；

－得られた粉末の混合物を、ポリビニルピロリドン水溶液を用いて顆粒化すること；

20

－得られた顆粒を架橋型ポリビニルピロリドン及び必要であれば流動性補助剤又は潤滑剤と混合すること（フェノフィブラートの量は、錠剤の重量に対して 5 0 重量%を超えることが指定される）；

－製造した混合物を打錠すること；

－必要であれば得られた錠剤を、保護用ワニスで被覆すること

が含まれることを特徴とする経口投与用錠剤の形態の医薬用フェノフィブラート組成物の調製方法。

【請求項 1 0】

－微粉化フェノフィブラートを、フェノフィブラート重量の 1 5～4 0 %のアルファ化デンプン及びフェノフィブラート重量の 5～3 0 %の微結晶のセルロースの混合物のみからなる少なくとも 1 つの固形賦形剤と共に、粉末の形態で混合すること；

30

－得られた粉末の混合物を、ポリビニルピロリドン及び界面活性剤の水溶液を用いて顆粒化すること（上記界面活性剤はフェノフィブラートの重量の 1～5 重量%である）；

－得られた顆粒を架橋型ポリビニルピロリドン及び必要であれば流動性補助剤又は潤滑剤と混合すること（フェノフィブラートの量は、錠剤の重量に対して 5 0 重量%を超えることが指定される）；

－製造した混合物を打錠すること；

－必要であれば得られた錠剤を、保護用ワニスで被覆すること

が含まれることを必須の特徴とする経口投与用錠剤の形態の医薬用フェノフィブラート組成物の調製方法。

40

【請求項 1 1】

前記架橋型ポリビニルピロリドンをフェノフィブラートの重量の 6～1 8 重量%用いることを特徴とする請求項 9 又は 1 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、経口投与用フェノフィブラートの新規の生薬の処方製剤、その調製方法及び該処方製剤により製造される薬剤に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

50

フィブラートファミリーに属するフェノフィブラート（INN）は、血中トリグリセリド及びコレステロールの濃度を低下させる効果があるため、薬効のある活性源として長年にわたって知られている。このためフェノフィブラートは、アテローム発生の危険性を低減する必要がある場合に、多くの国で広く処方されている。

【0003】

また、低コレステロール血症に対する十分な効果を得るためには、フェノフィブリン酸（フェノフィブラートの活性代謝物）の循環濃度を6～10mg/Lのオーダーに維持することが望ましいことも公知である。具体的にはこの濃度は、ゼラチンカプセルの形態でフェノフィブラートの単位投与量が300mgの場合に得られる（Drugs 40（2）pp 260～290（1990）参照）。 10

【0004】

また、循環濃度における大きなばらつきは、患者において観察される異常な健康状態によるものであるということも公知である。一般的に、全ての薬剤について、患者が吸収する活性源を最小量にしながら目的の治療効果を得るために必要な活性代謝物の循環濃度を維持することが望ましい。投与量を最適化して活性源のいかなる副作用をも抑えるために、見込みの最も高いような生体利用効率を提示する処方を探求するのは、このためである。

【0005】

上記の要素を考慮すると、経口経路で吸収される活性源の生薬の処方製剤は、最適な条件下で治療効果を得る上で大変重要であることがわかる。

【0006】

フェノフィブラートは初め、1日3カプセル服用する活性源を100mg含有したゼラチンカプセルの形態で、その後、1日1カプセル服用するように処方された活性源を300mg含有するゼラチンカプセルの形態で市販されていた。上記の研究によると、健康な志願者に活性源を300mg含有するゼラチンカプセルを投与した後のフェノフィブリン酸の最高循環濃度は約6～9mg/L、濃度曲線下面積は145～170mg/L・hである。 20

【0007】

別の処方がヨーロッパ特許文献EP330532に開示され、LIPANTHYL（R）200Mの商標でフランスで市販されているが、この処方は、表面の硬い活性化合物と共にフェノフィブラートを共微粉化して完全に、かつ、細かく砕いた生成物2種の混合物を得るプロセスの結果生じたものである。このタイプの処方によれば、1日1回200mgの投与量に減らしても、共微粉化していないフェノフィブラートを300mg投与した場合と非常に近い血漿フェノフィブリン酸濃度を得ることができる（Journal International de Medecine（1991）no. 206、pp 48～50）。この処方により、生体利用効率が当初の処方に比べておよそ30%改善される。 30

【0008】

フランス特許文献FR2494112は別のタイプの処方、すなわち、ショ糖とデンプンからなる中性の核を微粉化フェノフィブラートで被覆し、その上から微小孔性の保護層で被覆してある微粒剤を提案している。この場合、推奨投与量は250mg/日で、生体利用効率は上記の処方と比較して中間に相当する。 40

【0009】

また、ヨーロッパ特許文献EP757911も、活性源のジエチレングリコールモノエチルエーテル溶液を作製してこの溶液をソフトカプセルで包むというフェノフィブラートの処方の調製方法を開示している。上記文献に記載されている結果によれば、フェノフィブラートを100mg/日投与すると、薬剤の効力を確実にするために必要な血漿フェノフィブリン酸濃度が得られる。言い換えると、この処方の生体利用効率はヨーロッパ特許文献EP330532に記載されている処方の生体利用効率の2倍である。しかし、このような処方は、相対的に溶媒を多量に経口投与することから生じる問題をもたらす。実際、記載されている処方によっては、100mgのフェノフィブラートを投与することが同時 50

に1500mgのジエチレングリコールエーテルを投与することに相当する。フェノフィブラートは長期間の処方を対象とした脂質低下剤なので、上記のような処方を用いることは、生物学的影響が全くないわけではないジエチレングリコールエーテルを患者が規則的に毎日1.5g吸収することに実質上等しい(Food Cosmet. Toxicol. (1968) 6(6) pp689-705; Arzneim. Forsch. (1978) 28(9) pp1571-1579; Occup. Hyg. (1996) 2(1-6, Proceedings of the Int. Symposium on Health Hazards of Glycol Ethers, 1994) 131-151)。

【0010】

また、特許文献WO00/57918は、水相の存在下で、つまり投与後の患者の胃内でエマルジョンを形成することを対象とした前濃縮物の形態での溶液中のフェノフィブラートの処方を提案している。しかしこのタイプの処方は、油状物質に耐性のある耐漏カプセルを使用することを必要とする。

【0011】

また、特許文献WO00/30615は、界面活性剤の存在下で液体中に懸濁状で保持されているフェノフィブラートの微粉化粒子からなる液状フェノフィブラートの処方を提案している。

【0012】

また、分散剤と混合したフェノフィブラートのジメチルイソソルビド溶液の形態の処方も開示されている(5^{eme} Congres Intern. Technol. Pharm. Vol. 3(1989) pp190-199)。記載されている試験によると、得られた生体利用効率は、胃が空の状態での26%から食後の89%まで変化するとされているのに、胃内環境での食物の存在による影響は実質的にずっと少なく、これは従来のゼラチンカプセルの形態に比べて既に進歩している。

【0013】

これと似た処方がヨーロッパ特許文献EP904781に提案されており、これは、フェノフィブラートとクロスカルメロース又はポリビニルピロリドンのような固形分散剤との共融物の調製を推奨している。

【0014】

カナダ特許文献CA2253769によると、フェノフィブラートは、具体的にはヒドロキシプロピルメチルセルロースのような、水溶性賦形剤との共沈殿物の形態で記載されている。しかし、このような共沈殿物の製造方法では、最終産物から完全に除去しなければならず、かつ、微粒化による乾燥中に安全上の問題を呈する有機溶媒を使うことが必要である。これに似た処方がヨーロッパ特許文献EP761208に記載されている。

【0015】

また、カナダ特許文献CA2270306に、フェノフィブラートを単独で微粉化した後ラクトースと混合する処方と比較して活性源の生体利用効率が改善されている、ラクトースと共微粉化したフェノフィブラートを含有するゼラチンカプセル又は錠剤が開示されている。

【0016】

この他にもフェノフィブラートの乾燥ゼラチンカプセルの形態のものが、例えば、フェノフィブラートをPVP(ポリビニルピロリドン)、架橋型PVP及び任意の他の賦形剤と共に混合し、界面活性剤溶液を用いて顆粒化し、その後その顆粒を乾燥させてゼラチンカプセルに包むことを提案しているヨーロッパ特許文献EP793958に、又は、これと非常によく似た方法で、フェノフィブラートを微粉化し、界面活性剤、水及び水混和性のアルコールを含む液体溶媒の存在下でこれを顆粒化し、その後その顆粒を乾燥し、次にその他の賦形剤と混合してゼラチンカプセルに包むことを推奨しているフランス特許文献FR2783421に記載されている。

【0017】

更に、フランス特許文献F R 2 7 5 8 4 5 9は、微粉状のフェノフィブラートが親水性高分子（特にポリビニルピロリドン）及び任意で界面活性剤と組み合わせた顆粒又は錠剤の形態の組成物を開示している。界面活性剤を含有しているこの処方に対応する顆粒について得た結果から、実験室での試験においてフェノフィブラートがより速く解離することが分かっている。比較薬物動態学研究からも、特に血漿フェノフィブリン酸濃度及び濃度曲線下面積のパラメーターを考慮した場合に生体利用効率が改善されていることが示されている。

【0018】

この最後の処方は錠剤の形態もととり得るが、その場合、フェノフィブラートを160mg服用するための得られた錠剤の単位重量が約750mgとなる。このような錠剤は大きさが相対的に大きいことから投与が難しく、このため限られた価値しかない。

10

【0019】

錠剤の形態は、

－一方では、重量が同じ場合に錠剤はゼラチンカプセルより小さく、

－他方では、錠剤はゼラチンカプセル又はソフトカプセルより工業生産率が高い

ということの限りにおいて、ゼラチンカプセルの形態より有利であることが一般的に知られている。

【0020】

更に、錠剤の形態では、動物由来の原料、例えばゼラチンカプセルの必須成分であるゼラチンを使用しなくてもよい。

20

【発明の開示】

【0021】

このような状況に鑑み、本発明は、生体利用効率が良好で、従来技術、特にフランス特許文献F R 2 7 5 8 4 5 9に記載の錠剤より投与が簡単な小さい錠剤の製造を可能にする新規のフェノフィブラートの製剤の提供における技術的な問題を解決することを目的とする。

【0022】

工業的な規模で製造可能で、かつ、生体利用効率、破碎強度及び破碎特性が良好な錠剤を形成するのに適した状態を保ったままで賦形剤の量を減らした処方を提供することがより特に求められていた。

30

【0023】

この目的を達成し、かつ、従来技術の教示に反して、50重量%を超える活性源を含有し、フェノフィブラートと固形界面活性剤との共微粉化物を含有する市販のゼラチンカプセルと同等の生体利用効率を持つ錠剤を得ることができることは、このようにして見出された。

【0024】

このように、第一の特徴によれば、本発明は、

a) ー界面活性剤1～5%；

ー微粉化フェノフィブラート；

ー少なくとも1つの、デンプン、セルロース及びそれらの誘導体（C₁₋₂二糖類を除く）から選択される固形賦形剤

40

を含有する顆粒であり、ポリビニルピロリドン水溶液を用いて混合物を顆粒化することにより得られる顆粒；

b) 架橋型ポリビニルピロリドン；

c) 必要であれば、流動性補助剤又は潤滑剤

を含有し、フェノフィブラートの量は、錠剤の重量に対して50重量%を超えるものとする混合物を打錠することにより得ることができる経口投与用の錠剤の形態の医薬組成物に関する。

【0025】

上記の処方により、工業的に生産可能で、破碎強度及び破碎特性に優れ、低コレステロー

50

ル血症の長期治療という状況で特に重要な患者が受容できるくらい十分に小さい錠剤を提供できるので、上述の技術的な問題を特に有利な方法において解決することができる。更に、得られた錠剤は、当初は予想していなかったのだが、微粉化した形態の活性源を界面活性剤と共に含有するゼラチンカプセルと同等の生体利用効率を示す。

【0026】

本発明の1つの好ましい態様において、上記界面活性剤は固形であり、フェノフィブラートとの共微粉化物の形態をとる。

【0027】

本発明のもう1つの好ましい態様において、上記界面活性剤は、ポリビニルピロリドンと共に顆粒化溶液中の顆粒の中に導入される。

10

【0028】

本発明の1つの具体的な特徴によると、上記錠剤はフェノフィブラートを50～250mg含有する。

【0029】

本発明のもう1つの具体的な特徴によると、上記固形界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである。

【0030】

本発明のもう1つの具体的な特徴によると、上記固形賦形剤の1つは、フェノフィブラートの重量の15～40%のアルファ化デンプンである。

【0031】

20

本発明の更にもう1つの具体的な特徴によると、上記賦形剤の1つは、フェノフィブラートの重量の5～30%の微結晶のセルロースである。

【0032】

また、本発明の目下の好ましい態様において、上述の錠剤は湿気から保護するためにワニスの皮膜からなる、好ましくは水に分散可能な高分子を基剤とする、被覆を有する。

【0033】

第二の特徴によると、本発明は、上述の経口投与用錠剤の形態の医薬用フェノフィブラート組成物の調製方法に関する。

【0034】

第一の態様において、この方法は、
—有効量のフェノフィブラートと、フェノフィブラートの重量の1～5重量%で用いられる固形界面活性剤とを共微粉化すること；
—その生成物を、デンプン、セルロース及びそれらの誘導体（C₁₋₂二糖類を除く）から選択される少なくとも1つの固形賦形剤と共に、粉末の形態で混合すること；
—得られた粉末の混合物を、ポリビニルピロリドン水溶液を用いて顆粒化すること；
—得られた顆粒を架橋型ポリビニルピロリドン及び必要であれば流動性補助剤又は潤滑剤と混合すること（フェノフィブラートの量は、錠剤の重量に対して50重量%を超えることが指定される）；
—製造した混合物を打錠すること；
—必要であれば得られた錠剤を、保護用ワニス、好ましくは水に分散可能な高分子を基剤とする保護用ワニスで被覆すること
が含まれることを必須の特徴とする。

30

40

【0035】

第二の態様において、この方法は、
—微粉化フェノフィブラートを、デンプン、セルロース及びそれらの誘導体（C₁₋₂二糖類を除く）から選択される少なくとも1つの固形賦形剤と共に、粉末の形態で混合すること；
—得られた粉末の混合物を、ポリビニルピロリドン及び界面活性剤の水溶液を用いて顆粒化すること（上記界面活性剤はフェノフィブラートの重量の1～5重量%である）；
—得られた顆粒を架橋型ポリビニルピロリドン及び必要であれば流動性補助剤又は潤滑剤

50

と混合すること（フェノフィブラートの量は、錠剤の重量に対して50重量%を超えることが指定される）；

－製造した混合物を打錠すること；

－必要であれば得られた錠剤を、保護用ワニス、好ましくは水に分散可能な高分子を基剤とする保護用ワニスで被覆すること

が含まれることを必須の特徴とする。

【0036】

発明の詳細な説明

従って本発明は、上述のように錠剤の形態での経口投与用フェノフィブラートの新規生薬の形態を提案するものである。上記錠剤の形態は新規処方打錠することにより得られる。

10

【0037】

架橋型ポリビニルピロリドンと混合した上述の顆粒からなるこの処方により、打錠性が良好にでき、かつ、特に新規な方法で、50重量%を超える活性源を含有する小さな錠剤を得ることができる。このように本発明によれば、1回の投与量においてフェノフィブラート200mgに対して単位重量が400mg未満の錠剤を製造することができる。

【0038】

本発明によると、上記フェノフィブラートは、最初は単独で微粉化するか又は固形界面活性剤と共微粉化し、平均粒径が好ましくは30μm未満、特に好ましくは10μm未満の粉末を得る。より正確には、共微粉化する場合、結晶のフェノフィブラートと粉末固形界面活性剤とを混合した後、この混合物をマイクロナイザーで、例えばヨーロッパ特許文献EP330532に記載の技術によって、すりつぶし、その結果、上記2成分の完全な混合物が得られ、フェノフィブラートの生体利用効率を実質上改善できる。上記フェノフィブラート又はフェノフィブラートと界面活性剤との混合物は、加熱しなくても平均粒径が5～10μmのオーダーの粉末が得られるエアジェットマイクロナイザーで微粉化するのが有利である。

20

【0039】

フェノフィブラートと界面活性剤との混合物の共微粉化の際、固形界面活性剤の量はフェノフィブラートの1～5%のオーダー、好ましくは3～4%のオーダーである。実際には、イオン性又は非イオン性の固形界面活性剤を選択する。用いることができる界面活性剤のうち、ラウリル硫酸ナトリウムが好ましい。次に共微粉化したフェノフィブラートと界面活性剤を、少なくとも1種の微粉状賦形剤と混合し、その混合物を、好ましくはポリビニルピロリドン水溶液を用いて、顆粒化する。

30

【0040】

単独で微粉化したフェノフィブラートを用いる際、それを少なくとも1種の微粉状賦形剤と混合し、上記界面活性剤（フェノフィブラートの量に対して1～5重量%のオーダーの量においても用いる）は、好ましくはポリビニルピロリドン水溶液、つまり顆粒化液と共に導入する。この調製方法は、特に液体の界面活性剤、又は、ポリソルベート若しくは中鎖脂肪酸エステル等の粘性のある界面活性剤の場合に用いる。

【0041】

本発明の枠内で用いることができる微粉状賦形剤のうち、デンプン及び／若しくはセルロース又はそれらの誘導体（C₁₋₂二糖類を除く）、例えばカルボキシメチルセルロース、が好ましい。良好な崩壊剤であるアルファ化デンプン、及び、粘着性を良くして錠剤が割れる危険性を減らすことができる微結晶のセルロースが特に好ましい。

40

【0042】

最近の従来技術の教示に反し、本発明の錠剤は、C₁₋₂二糖類、特に公知の錠剤の処方によく用いられるラクトースを含有しない。当初は予想していなかったのだが、フェノフィブラートを基剤とする錠剤の場合、適切に選択した微粉状賦形剤でラクトースを置き換えると、賦形剤の必要量を大幅に減らしながら活性源の生体利用効率を改善でき、その結果小さい錠剤が得られ、非常に有利であることを見出した。

50

【0043】

好ましくは、これらの賦形剤は、全量でフェノフィブラートの重量の約30～70%、好ましくは45～55%に相当する量添加する。それぞれの賦形剤は、独立して考えて、フェノフィブラートの重量に対して5～40重量%、好ましくは10～35重量%である。

【0044】

フェノフィブラートと上述の賦形剤とからなる微粉の混合物は、接着溶液、有利には水中のポリビニルピロリドンを含む接着溶液を用いて、例えばパドルミキサー又は顆粒の製造に適した他の機械で、顆粒化する。この顆粒化は、好ましくは平均分子量25000～100000のポリビニルピロリドンを用いて行う。得られた顆粒はその後、有利には1～2.5mmのメッシュのマス目を通してることにより大きさで分類し、その後乾燥、好ましくは流動層顆粒乾燥器で乾燥する。

10

【0045】

得られた乾燥顆粒はその後、潤滑剤、流動性補助剤、バインダー又は崩壊剤といった処方剤からなる固体の外相と混合する。上記の処方剤のうち、好ましくは、水性溶媒中で錠剤の崩壊を加速する架橋型ポリビニルピロリドン、及び／又は、混合物を滑らかにするステアリン酸マグネシウムである。

【0046】

顆粒の外相を構成する賦形剤は、一般的にフェノフィブラートの重量の約5～25%、好ましくは8～15%に相当する量である。

【0047】

本発明の1つの好ましい態様において、上記外相は、有利にはフェノフィブラートの重量の6～18重量%、好ましくは10～14重量%の、崩壊剤としての架橋型ポリビニルピロリドンを含む。

20

【0048】

一般に、クロスポリドンとしても知られる上記架橋型ポリビニルピロリドンは、分子量が100000を超える分岐の高分子の網目を持つ。

【0049】

顆粒とこれらの賦形剤との混合物は、例えば水平方向の又は垂直方向のパドルミキサーで、有利に均質化する。得られた混合物はその後、各錠剤がフェノフィブラート50～250mgを含むし、その結果重量が約100～500mgであるような大きさの錠剤に加工する。打錠工程は、小さい錠剤を製造するために直径が5～12mmのオーダーの、好ましくは8～10mmのオーダーのダイを備えた交互式又はロータリー式打錠機を用いて行う。

30

【0050】

得られた顆粒は、治療に直接用いることができるが、ある特定の賦形剤が親水性であることから、薬剤をより良好な状態に保つために上記錠剤は好ましくは保護用ワニスで、好ましくは水に分散可能な高分子を基剤とする保護用ワニスで被覆する。しかし、この被覆が必須というわけではなく、上記錠剤は他の方法、例えば外部との水蒸気の交換を抑える包装によって良好に保存できる。この被覆は、当業者に公知の方法による従来の方法で、例えば、タービン内に配置した錠剤の上に皮膜形成高分子溶液を噴射することにより行うことができる。またこの被覆により、適切な場合には、有色顔料を被覆高分子溶液に添加して上記錠剤を着色することもできる。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0051】

以下の調製例は、臨床研究で得た結果と共に、本発明の課題の評価をより明確にするものである。

【0052】

実施例 1

a) フェノフィブラートの共微粉化物の調製

結晶のフェノフィブラート6.8kg及びラウリル硫酸ナトリウム238gを水平型パド

50

ルミキサーで6分間混合した後、均質になった混合物をエアジェットミクロナイザーで細かく粉碎して、平均粒径が5～10 μmのオーダーの共微粉化物を得る。

【0053】

b) 顆粒の内相の調製

上記で調製した共微粉化物7.038kg、アルファ化デンプン（LYCATAB（R）PGS参照、ROQUETTEより市販）2.312kg及び微結晶セルロース（FMC Corp.のAVICEL（R）PH102参照）を水平型パドルミキサー（LODIGE）に入れ、この粉末を3分間混合する。その後上記混合物を、PVP（KOLLIDON K30、BASFより市販）357gと精製水3.625Lから得られるポリビニルピロリドン水溶液と共に噴射してミキサーで顆粒化する。得られた顆粒を、マス目のメッシュの大きさが2.5mmの振動型造粒機（ERWEKA）を通過させることにより大きさを分類する。顆粒はふるいにかけた後、流動層乾燥器に移して50～60℃で空気を通しながら乾燥させる。

10

【0054】

c) 打錠するための混合物の調製

上記の方法で得た顆粒10.897kg、架橋型ポリビニルピロリドン（POLYPLASDONE（R）XL10参照、GAFより市販）833g及びステアリン酸マグネシウム170gを水平型パドルミキサー（LODIGE）で6～10分間混合する。これにより、外相と混合されて打錠の準備のできた顆粒が得られる。

20

【0055】

d) 錠剤の調製

上記で得た混合物を、10R10ダイステーションを6つ備えたロータリー式打錠機で打錠する。この打錠機は、1錠当たりフェノフィブラート投与量200mgに相当する単位重量350mgの錠剤を製造できるように調整する。調製した錠剤の硬度は約89Nである。

【0056】

e) 被覆

上記の方法で得た錠剤を、スプレーガン、熱風ブローア及び吸引システムを備えたステンレス製のタービン（ERWEKA）の中に配置する。タービンの回転を16rpmに設定し、皮膜形成高分子（OPADRY OYS（R）参照、COLORCONより市販）75gと80%エタノール1425kgの溶液をタービン内に噴射する。噴射は続けて約2時間行う。得た被覆錠剤をその後、冷却して包装する。各錠剤は直径10mmで、フェノフィブラート投与200mgに対して重量約360mgである。

30

【0057】

実施例2

a) 顆粒の内相の調製

以下を水平型ミキサー（LODIGE）で約6分間混合する。

- －微粉化フェノフィブラート3.4kg（粒子の平均粒径：7 μm）
- －アルファ化デンプン1.156kg（LYCATAB（R）PGS）
- －微結晶のセルロース0.595kg（AVICEL（R）PH102）

40

【0058】

その後この混合物を、ポリビニルピロリドン（KOLLIDON K30）178.5gとポリソルベート80（ユニケマより入手のTWEEN（R）80）とを精製水1.813Lに溶かした溶液と共に噴射してミキサーで顆粒化する。噴射は続けて約30分間行う。得られた顆粒は、マス目のメッシュの大きさが2.5mmの振動型造粒機（ERWEKA）を通過させることにより大きさを分類する。顆粒はふるいにかけた後、流動層乾燥器（GLATT）で、空気注入口の温度50～60℃で乾燥させる。

【0059】

b) 打錠するための混合物の調製

上記の方法で得た顆粒1.859kg、架橋型ポリビニルピロリドン（POLYPLAS

50

DONE (R) XL10 参照、GAFより市販) 142 g 及びステアリン酸マグネシウム 29 g を水平型パドルミキサー (LODIGE) で6分間混合する。これにより、外相と混合されて打錠の準備のできた顆粒が得られる。

【0060】

c) 錠剤の調製

上記で得た混合物を、10R10ダイを備えた交互式打錠機で打錠する。この打錠機は、1錠当たりフェノフィブラート投与量200mgに相当する単位重量350mgの錠剤を製造できるように調整する。調製した錠剤の硬度は約89Nである。

【0061】

d) 被覆

上記の方法で得た錠剤を、スプレーガン、熱風ブローア及び吸引システムを備えたステンレス製のタービンの中に配置する。タービンの回転を16rpmに設定し、皮膜形成高分子 (OPADRY OYS (R) 参照) 12.8gと80%エタノール243gの溶液をタービン内に噴射する。噴射は続けて約1時間行う。得られた被覆錠剤をその後、冷却して包装する。各錠剤は直径10mmで、フェノフィブラート投与量200mgに対して重量約360mgである。

【0062】

比較例

比較として、1回分のフェノフィブラート錠剤は、上記実施例1の調製1bの内相を構成する賦形剤をラクトース2.550kg、デンプングリコール酸ナトリウム952g及び微結晶のセルロース595gで置き換え、PVP XL10 238g及びステアリン酸マグネシウム170gを調製1cの外相の賦形剤として用いて、実施例1の製造方法と同様に360mgの被覆錠剤につきフェノフィブラートの投与量が200mgとなるように打錠及び被覆を行う、当業者が従来用いる方法でも調製できた。調製した錠剤の硬度は約72~75Nである。

【0063】

薬物動態学検討

本発明の実施例1の錠剤及び本発明の比較例で得た錠剤を、健康なヒトを対象にした臨床研究を行う間、薬物動態学研究の観点から評価した。

【0064】

第一の研究を、LIPANTHYL (R) 200Mゼラチンカプセル (製剤はフランスで市販されている) と比較例で得た錠剤とを比較するために被験者6人について行った。治療は経口で朝食後30分に投与し、血清フェノフィブリン酸濃度を時間に対して測定して治療の効果を評価した。この測定から、濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$)、最高到達濃度 (C_{max})、最高到達濃度に対応する時間 (T_{max}) 及び製造物の半減期 ($T_{1/2}$) を計算できた。得られた結果を以下の表に報告する。

【0065】

【表1】

	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)
比較錠剤	102.7	5.36	4.2	20.3
LIPANTHYL 200M	137.2	8.50	4.7	18.7
CI90% log 1/2	0.63-0.88	0.53-0.74	-	-
結果	生物学的に 同等ではない	生物学的に 同等ではない	-	-

CIは信頼区間

【0066】

この第一の検討は、比較例の錠剤は同量のフェノフィブラートを含有するが、LIPAN

10

20

30

40

50

THYL (R) 200Mゼラチンカプセルとは生物学的に同等ではなく生体利用効率で劣っていることを示す。

【0067】

前述の研究と同じ条件下で被験者9人について行った第二の検討により、本発明の実施例1の錠剤をLIPANTHYL (R) 200Mゼラチンカプセルと比較することができた。結果を以下の表2に報告する。

【0068】

【表2】

	AUC _{0-t} ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)
LIPANTHYL [®] 200M	113.8	6.97	3.9	19.90
実施例1の錠剤	115.1	6.86	4.5	18.4
CI 90% 2/1	0.95-1.08	ANOVA NS		
結果	1及び2 生物学的に同等		-	-

10

t: 定量可能な最終濃度における時間

【0069】

これらの結果は、2種の生薬の形態についての値が非常に似ていることを示し、上記2種の処方フェノフィブラートをそれぞれ200mg含有して生物学的に同等であることを示唆する。

20

【0070】

本発明の実施例1及び2で得た錠剤を溶出速度の観点から比較した。この試験は被覆していない錠剤について、溶出装置(Dissolutest apparatus)の中に配置した0.02Mラウリル硫酸ナトリウム溶液中に時間の経過と共に溶出したフェノフィブラートの量を、37℃で攪拌機を速度を100rpmに設定して測定することにより行った。このプロトコールによって試験したところ、実施例1及び2で得た錠剤は表3に報告した溶出特徴を示す(結果は、錠剤に含有される全体量に対して計算した、溶出したフェノフィブラートの百分率で表す)。

30

【0071】

【表3】

時間(分)	実施例1	実施例2
0	0	0
10	37.1	44.8
20	63.1	69.1
30	74.1	77.5
40	79.6	82.6
50	83.9	85.6
60	86.2	88.1

40

【0072】

得られた値は全体的に同様の溶出特徴を示し、上記2種の錠剤は同等であることを示唆する。

【0073】

本発明の錠剤は、このように、LIPANTHYL (R) 200Mゼラチンカプセルに用

50

いているゼラチンを用いなくてよく、より飲み込みやすいように投与単位が小さく、生産速度が最終的にはゼラチンカプセルより大きいという利点を備えたままで、ゼラチンカプセルと同等の治療効果を得る事を可能にするものである。

【0074】

これらの錠剤は、高コレステロール血症及び高グリセリド血症の治療にLIPANTHYL(R) 200Mゼラチンカプセルと同様に用いることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 3/06 (2006.01) A 6 1 P 3/06

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 穴吹 智子

審判官 上條 のぶよ

(56)参考文献 国際公開第 9 8 / 3 1 3 6 1 (WO, A 1)
特開平 1 - 2 5 4 6 2 4 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-31/327

A61K9/00-9/72

A61K47/00-47/48

CA

REGISTRY

MEDLINE

BIOSIS

EMBASE