

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6045552号  
(P6045552)

(45) 発行日 平成28年12月14日(2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月25日(2016.11.25)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 K 31/216 (2006.01)** A 6 1 K 31/216  
**A 6 1 K 47/38 (2006.01)** A 6 1 K 47/38  
**A 6 1 K 9/14 (2006.01)** A 6 1 K 9/14

請求項の数 4 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2014-231472 (P2014-231472)	(73) 特許権者	511285358
(22) 出願日	平成26年11月14日(2014.11.14)		サムヤン バイオファーマシューティカル
(62) 分割の表示	特願2012-512974 (P2012-512974)		ズ コーポレイション
原出願日	平成22年5月27日(2010.5.27)		大韓民国, ソウル 110-725, ジョ
(65) 公開番号	特開2015-52007 (P2015-52007A)	(74) 代理人	100077012
(43) 公開日	平成27年3月19日(2015.3.19)		弁理士 岩谷 龍
審査請求日	平成26年12月8日(2014.12.8)	(72) 発明者	キム, ギョンヒ
(31) 優先権主張番号	10-2009-0046355		大韓民国 302-740 テジョン, ソ
(32) 優先日	平成21年5月27日(2009.5.27)		ーグ, マンニョン・ドン, チョウオン・
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)	(72) 発明者	アパートメント 108-908
			イ, ヒョンキ
			大韓民国 134-772 ソウル, カン
			ドン・グ, トンチョン 1-ドン, ジュゴ
			ン・アパートメント 231-404
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体利用率が向上した難溶性薬物含有微粒球およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 水溶性高分子担体および難溶性薬物を水およびエタノールに溶解して混合溶液を製造する段階; および

b) 前記混合溶液を噴霧乾燥で噴射する段階

を含むことを特徴とする、難溶性薬物含有微粒球の製造方法であって、

前記段階 a) において界面活性剤を使用せず、

前記水溶性高分子担体はヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) であり、

前記難溶性薬物はフェノフィブラート (fenofibrate) であり、

前記エタノールと水との使用量比は、重量基準として 1 : 1 乃至 3 : 1 であり、

前記段階 b) の噴霧乾燥は、アトマイザー式噴霧乾燥機を利用して、噴霧温度 80 乃至 120 で、噴霧速度 3,000 乃至 5,000 rpm、および注入速度 10 乃至 100 ml/min で行う、難溶性薬物含有微粒球の製造方法。

【請求項 2】

シード (seed) を使用しないことを特徴とする、請求項 1 に記載の難溶性薬物含有微粒球の製造方法。

【請求項 3】

前記難溶性薬物と前記水溶性高分子担体の混合比は、重量基準として 1 : 1 乃至 1 : 15 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の難溶性薬物含有微粒球の製造方法。

【請求項 4】

10

20

前記段階 a ) は、前記水溶性高分子担体を水に溶解して高分子担体水溶液を製造し、前記難溶性薬物をエタノールに溶解して難溶性薬物溶液を製造し、前記高分子担体水溶液および前記難溶性薬物溶液を混合して混合溶液を製造するか；または

水溶性高分子担体を水とエタノールの混合溶媒に溶解して高分子担体溶液を製造し、前記高分子担体溶液に前記難溶性薬物を溶解して混合溶液を製造して行うことを特徴とする、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の難溶性薬物含有微粒球の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、難溶性薬物含有微粒球、これを含有する薬学組成物、およびその製造方法に関し、より詳しくは、難溶性薬物の生体利用率を増加させた難溶性薬物含有微粒球、これを含有する経口用製剤、およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

最近、新しく開発される薬物は難溶性のものが多いため、これらの溶解性や吸水性の改善が必要である。

【0003】

既存の難溶性薬物の溶解度を増加させる方法には、化学的変形と物理的変形による方法がある。化学的変形の一般的な方法には、塩付着法、水溶性プロズロック法などがあり、物理的変形の一般的な方法には、粒子サイズ、結晶形変形法、結晶多形体形成法、界面活性剤またはシクロデキストリンを用いた複合体形成法、分散剤を通じて薬物分散法などがある。薬物の溶解性または吸水性を高めるために、薬物の微細化、非結晶化、固体分散体化などの製剤化方法が提案されており、この中で固体分散体化は不活性の担体中に薬物を分散させる手法として幅広く検討されてきた。

【0004】

固体分散体の製造方法としてはいくつかの方法が提案されているが、特に実際の方法として溶媒法が挙げられる。溶媒法は薬物と担体である水溶性高分子を有機溶剤などの溶媒中に溶解した後に溶媒を蒸留除去するか、または薬物を溶媒に溶解して担体中に分散させた後、溶媒を蒸留除去して固体分散体を製造する方法である。

【0005】

溶媒法として、特公平 3 - 1288 号公報と、特許第 3028404 号にラクトースなどをヒドロキシプロピルセルロースのような水溶性高分子で組み立てた細粒状で、難溶性薬物であるニフェジピンとポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロースなどの高分子基材を有機溶剤に溶解した液を噴霧、乾燥させて、固体分散体を得ることが報告されている。

【0006】

難溶性薬物であるペノピブレートは水で非常に低い溶解度を有する。フェノフィブラート、(2-[4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ]-2-メチル-プロパン酸、1-メチルエチルエステル)は、フィブラート部類の薬物の一つである。フェノフィブラートの製剤を改善するために、特にフェノフィブラートの生体利用率と関連した多くの努力が行われてきた。米国特許第 4,895,726 号および第 5,880,148 号はフェノフィブラートを界面活性剤と共同微細化することを開示されている。

【0007】

いくつかの特許が特定の重合体添加剤または界面活性剤添加剤と微細化された(micronized)フェノフィブラートの特定製剤を開示する反面、いくつかの他の特許はフェノフィブラートのエマルジョンおよび懸濁液を開示されている。

米国特許出願公開第 20030224059 号は、水で低い溶解度を有する活性薬学的成分と昇華性キャリア(sublimable carrier)の固体溶液(solid solution)から形成された微細粒子、これを含む薬物伝達ビヒクルおよびその製造方法を開示されている。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 8 】

フェノフィブラートの微細化または界面活性剤と微細化されたフェノフィブラートの組み合わせは、フェノフィブラートの生体利用率をある程度高めて、摂食状態での生体利用率は同一に維持しながら、投与する量を減少させることができる。しかし、フェノフィブラートの実際生体利用率は依然として低く、界面活性剤の使用により人体毒性を誘発する可能性があるため、改善の余地が多い。

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 9 】

本発明の目的は、難溶性薬物の生体利用率を高めるために、水に対する溶解度を顕著に高めることができる技術を提供することにある。

10

## 【 0 0 1 0 】

このために、本発明の一側面は、噴霧乾燥方法によって水溶性高分子担体に難溶性薬物が非結晶質形態で分散した固体分散体形態の難溶性薬物含有微粒球を提供する。

## 【 0 0 1 1 】

他側面は、前記難溶性薬物微粒球を含有する経口用製剤を提供する。

## 【 0 0 1 2 】

また、他の側面は a ) 水溶性高分子担体および難溶性薬物を水および有機溶媒に溶解して混合溶液を製造する段階 ; および b ) 前記混合溶液を噴霧乾燥方法で噴射する段階を含む難溶性薬物含有微粒球の製造方法を提供する。

20

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 1 3 】

本発明は、噴霧乾燥方法によって水溶性高分子担体に難溶性薬物が非結晶質形態で分散した固体分散体形態の難溶性薬物含有微粒球を提供する。

## 【 0 0 1 4 】

また、前記難溶性薬物含有微粒球を製造する方法として、水溶性高分子担体および難溶性薬物を水および有機溶媒に溶解して混合溶液を製造する段階 ; および前記混合溶液を噴霧乾燥方法で噴射する段階を含む難溶性薬物含有微粒球を製造する方法を提供する。

## 【 0 0 1 5 】

本発明は、水と有機溶媒と共に使用して、難溶性薬物と水溶性高分子を完全に溶解することを特徴とし、完全に溶解した溶液を噴霧乾燥することによって微粒球を得ることを特徴とする。

30

## 【 0 0 1 6 】

即ち、本発明による難溶性薬物含有微粒球は、前記水溶性高分子担体および難溶性薬物を水および有機溶媒に溶解した混合溶液を噴霧乾燥して、難溶性薬物が水溶性高分子担体に非結晶質形態に分散していることを特徴とする。

## 【 0 0 1 7 】

まず、本発明の一側面は、水溶性高分子担体に難溶性薬物が非結晶質形態に分散した固体分散体形態であって、難溶性薬物、水溶性高分子担体、および水と有機溶媒を含む混合溶液を噴霧乾燥して得られることを特徴とする難溶性薬物含有微粒球に関する。

40

## 【 0 0 1 8 】

前記混合溶液は、前記水溶性高分子担体を水に溶解した高分子担体水溶液および前記難溶性薬物を有機溶媒に溶解した難溶性薬物溶液の混合溶液 ; または水溶性高分子担体を水と有機溶媒の混合溶媒に溶解した高分子担体溶液に難溶性薬物を溶解した混合溶液とすることができる。

## 【 0 0 1 9 】

前記難溶性薬物は、水に対する溶解度が 1 - 10 mg / ml 未満の薬物とすることができる。

## 【 0 0 2 0 】

一実施例で、BCS ( Bi o p h a r m a c e u t i c s   C l a s s i f i c a t i

50

on System) クラスIVに該当する薬物とすることができ、具体的にイシクロビ  
ア(acyclovir)、アルプリノール(allopurinol)、アミオダロン  
(amiodarone)、アザチオプリン(azathioprine)、ベナゼプリ  
ル(benazepril)、カルシトリオール(calcitriol)、カンデサル  
タン(candesartan)、エプロサルタン(eprosartan)、カビドパ  
ノレビドパ(carbidopa/levodopa)、クラリスロマイシン(clar  
ithromycin)、クロザピン(clozapine)、デスモプレシンアセテ  
ー(desmopressinacetate)、ジクロフェナック(diclofen  
ac)、エナラプリル(enalapril)、ファモチジン(famotidine)  
、フェロジピン(felodipine)、フェノフィブラート(fenofibrat  
e)、フェンタニール(fentanyl)、フェキソフェナジン(fexofenad  
ine)、ホシノプリル(fosinopril)、フロセミド(furosemide)  
、グリブリド(glyburide)、ヒヨスチアミン(hyoscyamine)、  
イミプラミン(imipramine)、イトラコナゾール(itraconazole)  
、レボチロキシン(levothyroxine)、アトルバスタチン(atorva  
statin)、ロバスタチン(lovastatin)、メクリジン(meccliz  
ine)、メゲストロール(megesterol)、メルカプトプリン(mercapt  
opurine)、メトラゾン(metolazone)、モメタゾン(mometas  
one)、ナブメトン(nabumetaone)、オメプラゾール(omeprazo  
le)、パロキセチン(paroxetine)、プロパフェノン(propafenone)  
、キナプリル(quinapril)、シンバスタチン(simvastatin)  
、シロリムス(sirolimus)、タクロリムス(tacrolimus)、チザ  
ニジン(tizanidine)などが挙げられるが、これに制限されない。さらに具  
体的には、アトルバスタチン(atorvastatin)、シンバスタチン(simva  
statin)、カンデサルタン(candesartan)、エプロサルタン(epr  
osartan)、フェノフィブラート(fenofibrate)、シロリムス(si  
rolimus)、タクロリムス(tacrolimus)などである。

#### 【0021】

難溶性薬物の溶解度改善のための水溶性高分子担体として通常使用可能な高分子であれ  
ば、いかなる担体でも可能であるが、本発明の一実施例では、薬学的に許容可能な水溶性  
高分子、具体的にヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC、例えば、重量平均分  
子量約10,000乃至1,500,000)、ポリエチレングリコール(PEG、例え  
ば、重量平均分子量3,000乃至9,000)、ポリビニルピロリドン(PVP、例え  
ば、重量平均分子量2,500乃至2,500,000)、およびセルロースからなる群  
より選択した1種以上のものとしてすることができ、さらに具体的に、HPMCとすることが  
できる。

#### 【0022】

本発明の微粒球において、前記難溶性薬物は水溶性高分子担体内に非結晶質形態で分散  
していることを特徴とする。

#### 【0023】

本発明の一実施例のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)は、16.5乃  
至30%程度、具体的に28乃至30%程度のヒドロキシ基がメトキシ化され、4乃至3  
2%程度、具体的に7乃至12%程度のヒドロキシ基がヒドロキシプロピル基に置換され  
たことが好ましい。HPMCの平均分子量は10,000乃至1,500,000g/mol  
でありうる。

#### 【0024】

本発明の一実施例において、微粒球内の難溶性薬物：水溶性高分子担体の重量比は1：  
1乃至1：15、好ましくは1：1乃至1：10、最も好ましくは1：1乃至1：5であ  
りうる。水溶性高分子担体が1：1未満であれば、水溶性薬物を十分に分散させることが  
できなくて溶解度が改善されず、1：15を超えれば、溶解度がそれ以上上がらない反面

10

20

30

40

50

、水溶性担体による粘性が高くなるため、噴霧乾燥の実施に問題点がある。

【0025】

本発明の一実施例において、微粒球は崩壊剤、安定剤、その他の薬学的に許容可能な滑剤、潤滑剤、不透明化剤 (opacifier)、着色剤、その他の薬学的に許容可能な賦形剤などからなる群より選択した1種以上を追加的に含むことができ、具体的にタルクを含むことができる。前記賦形剤の含有量は、難溶性薬物、水溶性高分子担体、および水と有機溶媒を含む混合溶液の全体重量の0.01乃至10重量%、好ましくは1乃至5重量%でありうる。前記含有量より低ければ、賦形剤としての役割を果たすのに不十分であり、前記範囲を超えれば、微粒球の物性を低下させる可能性がある。

【0026】

本発明の難溶性薬物が非結晶質形態で分散している微粒球は、球形の均質なサイズを有することを特徴とし、粒子サイズ (平均粒径) は500 μm以下、具体的には350 μm以下、さらに具体的には100 μm以下である。難溶性薬物を溶媒中で溶解することによって薬物が非結晶化され、この状態で担体中に分散させるので、溶解性および吸水性を改善することができる。例えば、前記微粒球の平均粒径は1 μm乃至500 μm、具体的に10 μm乃至350 μm、さらに具体的に10 μm乃至100 μmでありうる。

【0027】

本発明はa) 難溶性薬物および水溶性高分子担体を有機溶媒と水に溶解して混合溶液を製造する段階; b) 前記混合溶液を噴霧乾燥方法で噴射する段階を含む微粒球を製造する方法を提供する。

【0028】

本発明は、粒子形成のためのシード (seed) を使用せずに、難溶性薬物と水溶性高分子が溶解された混合溶液を噴霧乾燥方法を通じて、比較的球形の微粒球が円滑に形成されることを特徴とする。また、有機溶媒と水を共に使用することによって、従来に溶解度を改善するために使用された人体に毒性が誘発しうる界面活性剤を使わなくても難溶性薬物を水溶性高分子担体に均一に分散させることができるのを他の特徴とする。

【0029】

微粒球の製造において、通常は、球形の均質な粒子を得るためにシード (seed) にコーティングする方法で粒子を製造する。しかし、シードや粉末を溶液内に含ませる場合、均等に分散させながら噴霧乾燥するのが難しく、混合の均一性の確保が困難である。また、混合の均一性を利用して流動層コーティング方式を用いる場合、時間と費用が多く必要な短所がある。

したがって、シードなしに比較的球形の均一な粒子を形成するために、噴霧乾燥時の工程条件を適切に調節するのが必要である。

【0030】

前記製造段階に使用される難溶性薬物と、水溶性高分子担体の種類および含有量は、前述したことと同様である。

【0031】

本発明で使用される有機溶媒は、炭素数1乃至4の直鎖または分枝型アルコール (例えば、エタノール、メタノールなど)、ジクロロメタンなどからなる群より選択した1種以上のものとしてことができ、好ましくはエタノールとすることができる。前記有機溶媒と水は、有機溶媒は難溶性薬物溶解に、水は水溶性高分子担体溶解にそれぞれ使用された後混合されるか、または水と有機溶媒の混合溶媒 (共溶媒) 形態で水溶性高分子担体および難溶性薬物の溶解に用いることができる。本発明の一実施例で、前記有機溶媒と水の使用量は、重量基準として0.5:1乃至5:1、好ましくは1:1乃至3:1 (有機溶媒重量: 水重量) とすることができる。有機溶媒の含有量が前記数値より多ければ水溶性高分子が溶解されず、水の含有量が前記数値より多ければ薬物が析出される問題がある。また、前記担体が溶媒に完全に溶解しない場合、高粘度で噴射が難しく、均一な粒子が得られない問題がある。しかし、本発明のように水と有機溶媒を共に用いると、水溶性高分子担体と難溶性薬物を溶媒に完全に溶解できて、噴霧乾燥が容易であるという利点がある。

10

20

30

40

50

## 【0032】

本発明の難溶性薬物、水溶性高分子担体、および有機溶媒と水を含む混合溶液のうち、難溶性薬物および水溶性高分子担体の濃度は1乃至20重量%、具体的に3乃至15重量%、さらに具体的には5乃至10重量%である。薬物および高分子の濃度が1重量%未満の場合、噴霧乾燥時間が長くなり、20重量%を超えれば、高点性で噴霧乾燥ができないため、薬物および高分子の濃度は前記範囲にするのが好ましい。

## 【0033】

本発明の一実施例において、前記a)段階は、前記水溶性高分子担体を水に溶解して高分子担体水溶液を製造し、前記難溶性薬物を有機溶媒に溶解して難溶性薬物含有溶液を製造する段階；および前記高分子担体水溶液および前記難溶性薬物溶液を混合して前記混合溶液を製造する段階を経て行うことができる。または、水溶性高分子担体を水と有機溶媒の共溶媒に溶解した高分子溶液を製造する段階；および前記高分子溶液に難溶性薬物を溶解して混合溶液を製造する段階を経て行うことができる。

10

前記段階b)は、段階a)の混合溶液を噴霧乾燥方法で噴射する段階であって、噴射方法にはノズル式噴霧乾燥機またはアトマイザー式噴霧乾燥機などを利用することができる。

## 【0034】

ノズル式噴霧乾燥において、均一でかつ適正なサイズの粒子を形成するために、注入温度は80乃至120、具体的に90乃至110であり、注入速度は1乃至10ml/min、具体的に3乃至5ml/minであるのが好ましい。

20

## 【0035】

アトマイザー式噴霧乾燥において、均一でかつ適正なサイズの粒子を形成するために、噴霧時噴霧温度は80乃至120、具体的に90乃至110に調節することができる。噴霧速度は3,000乃至5,000rpm、具体的に3,500乃至4,500rpmとすることができる。混合溶液の注入速度は10乃至100ml/min、具体的に40乃至70ml/minとすることができる。アトマイザー式噴霧乾燥機を用いる場合には、均一な粒子を製造することができるので、溶出向上に有利なこともある。

## 【0036】

本発明の一具体例において、段階a)の混合溶液を噴射する前に、前記混合溶液にタルクを含む賦形剤を添加して混合する段階を追加的に含むことができる。賦形剤の含有量は、混合溶液の全体重量の0.01乃至10重量%、好ましくは1乃至5重量%とすることができる。賦形剤の含有量が前記範囲より低ければ、賦形剤としての役割を果たすのに不十分であり、前記範囲を超えれば、微粒球の物性を低下させる可能性がある。

30

## 【0037】

一方、本発明は他側面は、前記微粒球を含む経口用製剤に関する。

## 【0038】

本発明の一実施例において、前記微粒球は経口用製剤に製造することができる。また、本発明で製造された微粒球は、製薬上許容される賦形剤、崩壊剤、結合剤、着色剤、安定化剤、甘味剤または滑沢剤などを添加して、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などを製造することができる。本発明では好ましい剤形は錠剤である。錠剤に製造される場合、錠剤形態を速崩壊錠とするか、またはコーティング錠とするために、通常的な方法により製皮剤および/または可塑剤を含有することができる。

40

## 【0039】

難溶性薬物の投与量は、薬物種類、および患者の年齢、病気、深刻性、薬物種類など要素によって変わることがある。

## 【0040】

本発明の難溶性薬物含有微粒球は、難溶性薬物が水溶性高分子担体に非結晶質形態で分散した固体分散体形態の微粒球である。この場合、微粉化された難溶性薬物を使用する溶解度改善錠形に比べて、溶解度が顕著に改善される効果がある。また、本発明の方法によりシード(Seed)なしに球形の噴霧乾燥微粒球を製造することができるので、溶解度

50

を改善するために人体に毒性を誘発しうる界面活性剤を使わないことを特徴とする。

【0041】

本発明の一実施例において、有機溶媒と水を共に使用し、噴霧乾燥方法を利用して製造された水溶性高分子担体にフェノフィブラートが非結晶質形態で分散した難溶性薬物含有微粒球を含む組成物を提供する。具体的に、前記微粒球は、フェノフィブラートと水溶性高分子担体の重量比が1：1乃至1：15、好ましくは1：1乃至1：10、最も好ましくは1：1乃至1：5の範囲で混合することによって、次のような溶出パターンを示す。即ち、大韓薬典第9改定第2法（パドル法：分当り100回転、3次蒸溜水500ml）に従って試験する時、5分以内に微粒球に含まれているフェノフィブラートの10重量%以上、好ましくは20重量%以上が溶出し、15分以内に30重量%以上、好ましくは50重量%以上が溶出し、30分以内に40重量%以上、好ましくは70重量%以上が溶出するパターンを示すのを特徴とする。

10

【発明の効果】

【0042】

本発明による難溶性薬物含有微粒球は、難溶性薬物の水に対する溶解度を向上させることができ、それによって難溶性薬物の生体利用率が向上する。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】試験例1の溶出結果グラフである。

【図2】実施例5の微粒球のSEM写真である。

20

【図3】試験例2の溶出結果グラフである。

【図4】試験例3の溶出結果グラフである。

【図5】試験例4の溶出結果グラフである。

【図6】試験例5の溶出結果グラフである。

【図7】試験例6の溶出結果グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0044】

以下、実施例を通じて詳細に説明する。

【0045】

下記では本発明の好ましい実施例を参照して説明するが、当該技術分野における通常の知識を有する者であれば、下記の特許請求の範囲に記載された本発明の思想および領域から逸脱しない範囲内で本発明を種々に修正および変更できることを理解するはずである。

30

上述した実施例以外の多くの実施例が本発明の特許請求の範囲内に存在する。

【0046】

【実施例1】

HPMC(2910 series、Shin-Etsu Chemical、以下同じ。)10gを水90gと混合し攪拌して完全に溶解した10%w/w溶液を製造した。フェノフィブラート2gをエタノール200gと混合し攪拌して完全に溶解した。この2つの溶液をさらに混合して攪拌し、沈澱のない溶液を作った。フェノフィブラートとHPMCの比率は、重量基準として1：5(フェノフィブラート重量：HPMC重量)であった。

40

上記溶液をBUCHI社ノズル式噴霧乾燥機(Mini spray dryer B-290, BUCHI)で注入空気温度90℃、注入量3ml/min条件で噴霧乾燥して、比較的球形の平均粒子サイズが50μmのフェノフィブラート含有微粒球を得た。

【0047】

【実施例2】

HPMC450gを水2550gと混合し攪拌して完全に溶解した15%w/w溶液を作った。フェノフィブラート90gをエタノール5500gと混合し攪拌して完全に溶解した。この2つの溶液をさらに混合し攪拌して、沈澱のない溶液を作った。フェノフィブラートとHPMCの比率は1：5であった。

50

## 【 0 0 4 8 】

上記溶液をアトマイザー式噴霧乾燥機（D J E - 0 0 3 R、東進技研）で噴霧温度 1 1 0 、注入量 4 5 m L / m i n、アトマイザー速度 3 , 5 0 0 r p m の条件で噴霧乾燥して、比較的球形の 5 0 μ m サイズのフェノフィブラート含有微粒球を得た。

## 【 0 0 4 9 】

## [ 比較例 1 ]

結晶質フェノフィブラートを微粒球化させずに、原料そのままを使用した。

## 【 0 0 5 0 】

## [ 比較例 2 ]

フェノフィブラート、H P M C および溶媒を実施例 2 と同一量で使用するが、溶媒をエタノールだけまたは水だけを使用してアトマイザー式噴霧乾燥機を用いてフェノフィブラート含有微粒球を製造しようとしたが、H P M C およびフェノフィブラートをエタノールだけまたは水だけに共に溶解することができなくて、2 つの場合いずれも微粒球製造ができなかった。

## 【 0 0 5 1 】

## [ 試験例 1 ]

実施例 1、実施例 2、および比較例 1 で得られた微粒球に対して、下記の条件で溶出試験を実施し、その結果を図 1 に示した。

## 【 0 0 5 2 】

溶出試験の条件は次の通りである。

- 試験方法：大韓薬典第 9 改定第 2 法（パドル法）
- 器具：L A B F I N E   D i s s o l u t i o n   t e s t e r（モデル名   D S T - 8 1 0、（株）ラブファイン）
- 溶出液：5 0 0 m L の水
- 温度：3 7 ± 0 . 5
- パドル回転速度：1 0 0 r p m

各方法で製造された均一な分布を有する難溶性薬物含有微粒球（実施例 1 および実施例 2）は、結晶質難溶性薬物（比較例 1）に比べて *i n   v i t r o* 溶出実験で優れた溶出様相を示した。

## 【 0 0 5 3 】

## [ 実施例 3 ]

下記の表 1 に表した組成比で、実施例 2 と同様な方式で混合して、黄色を帯びる澄んだ混合溶液を製造し、気泡が無くなるように放置した。

## 【 0 0 5 4 】

## 【表 1】

項目	重量比率	重量 (g)
H P M C	3	3 0 0
水		1, 7 0 0
エタノール		4, 0 0 0
フェノフィブラート	1	1 0 0
		6, 1 0 0

上記溶液をアトマイザー式噴霧乾燥機で噴霧温度 1 1 0 、注入量 4 5 m L / m i n、アトマイザー速度 3 , 5 0 0 r p m の条件で噴霧乾燥して、比較的球形の 5 0 μ m サイズのフェノフィブラート含有微粒球を得た。

## 【 0 0 5 5 】

## [ 実施例 4 ]

下記の表 2 に表した組成比で、実施例 2 と同様な方式で混合して、黄色を帯びる澄んだ混合溶液を製造し、気泡が無くなるように放置した。

## 【 0 0 5 6 】



【表 2】

項目	重量比率	重量 (g)
HPMC	4	300
水		1,700
エタノール		4,000
フェノフィブラート	1	75
		6,075

上記溶液をアトマイザー式噴霧乾燥機で噴霧温度 110 、注入量 36 mL/min、アトマイザー速度 3,500 rpm の条件で噴霧乾燥して、比較的球形の 50 μm サイズのフェノフィブラート含有微粒球を得た。

【0057】

[ 実施例 5 ]

下記の表 3 に表した組成比で、実施例 2 と同様な方式で混合して、黄色を帯びる澄んだ混合溶液を製造し、気泡が無くなるように放置した。

【0058】

【表 3】

項目	重量比率	重量 (g)
HPMC	5	300
水		1,700
エタノール		4,000
フェノフィブラート	1	60
		6,060

上記溶液をアトマイザー式噴霧乾燥機で噴霧温度 100 、注入量 45 mL/min、アトマイザー速度 3,500 rpm の条件で噴霧乾燥した。実施例 5 で製造された微粒球は 50 μm 以下の粒子サイズを有することを、SEM を通じて確認した ( 図 2 )。

【0059】

[ 実施例 6 ]

下記の表 4 に表した組成比で、水とエタノールを混合した混合溶媒に HPMC を入れてよく混合し、ここにフェノフィブラートを入れて攪拌して完全に溶解し、黄色を帯びる澄んだ混合溶液を製造し、気泡が無くなるように放置した。

【0060】

【表 4】

項目	重量 (g)
HPMC	300
水	1,425
エタノール	4,275
フェノフィブラート	60
	6,060

上記溶液をアトマイザー式噴霧乾燥機で噴霧温度 100 、注入量 45 mL/min、アトマイザー速度 3,500 rpm の条件で噴霧乾燥した。実施例 6 で製造された微粒球は 50 μm 以下の粒子サイズを有することを確認した。

【0061】

[ 試験例 2 ]

実施例 3 乃至 5 および市販中の微粉化された難溶性薬物を用いて溶解度を改善した製剤である「リピディルシュプラ (Lipidil supra) (登録商標)」(比較例 3、緑十字社)に対して、試験例 1 と同様な方法で in vitro 溶出試験を実施し、その結果を図 3 に示した。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 2 】

実施例 3 乃至 5 の粒子はいずれも初期溶出率が非常に優れていることが明らかになった。特に、実施例 4 および実施例 5 の難溶性薬物微粒球は、1 時間までの溶出様相で急激な溶解度の低下なしに、80 % 以上溶出が行われ、2 つのグループで溶出率の差は大きくなかった。反面、市販中の製剤である比較例 3 の場合には、1 時間経過時までも溶出率がほぼ 0 に近くて、ほとんど溶出が起きないことが分かる。

## 【 0 0 6 3 】

[ 実施例 7 ] および [ 試験例 3 ]

下記の表 5 に表した組成比で、実施例 2 と同様な方式で混合して、黄色を帯びる澄んだ混合溶液を製造し、気泡が無くなるように放置した。

10

## 【 0 0 6 4 】

## 【表 5】

項目	重量比率	重量 (g)
HPMC	5	300
水		1,700
エタノール		4,000
シンバスタチン	1	60
		6,060

上記溶液をアトマイザー式噴霧乾燥機で噴霧温度 100 、注入量 45 mL / min、アトマイザー速度 3,500 rpm の条件で噴霧乾燥して、固体分散体形態の比較的球形の 50  $\mu$ m サイズのシンバスタチン微粒球を得た。

20

## 【 0 0 6 5 】

上記から得られた微粒球に対して、試験例 1 と同様な方法で *in vitro* 溶出試験を実施し、その結果を図 4 に示した。比較のために、既存の市販製剤である「ゾコール (Zocor) (登録商標)」(比較例 4、MSD 社)を使用した。図 4 に示したように、対照群に比べて本発明の微粒球の溶出率が優れていることが分かる。

## 【 0 0 6 6 】

[ 実施例 8 ] および [ 試験例 4 ]

下記の表 6 に表した組成比で、実施例 2 と同様な方式で混合して、黄色を帯びる澄んだ混合溶液を製造し、気泡が無くなるように放置した。

30

## 【 0 0 6 7 】

## 【表 6】

項目	重量比率	重量 (g)
HPMC	5	300
水		1,700
エタノール		4,000
カンデサルタン	1	60
		6,060

40

上記溶液をアトマイザー式噴霧乾燥機で噴霧温度 100 、注入量 45 mL / min、アトマイザー速度 3,500 rpm の条件で噴霧乾燥して、固体分散体形態の比較的球形のカンデサルタン微粒球を製造した。製造された微粒球は、固体分散体の形態で 50  $\mu$ m 以下の粒子サイズを有することが分かった。上記で得られた微粒球に対して、試験例 1 と同様な方法で *in vitro* 溶出試験を実施し、その結果を図 5 に示した。対照群として、既存の市販製剤である「アタカンド (Atacand) (登録商標)」(比較例 5、韓国アストラゼネカ社)を使用した。

## 【 0 0 6 8 】

図 5 から確認されるように、本発明の微粒球の溶出率が比較例 5 に比べて顕著に優れていることが分かる。

50

## 【 0 0 6 9 】

## [ 実施例 9 ] および [ 試験例 5 ]

下記の表 7 に表した組成比で、実施例 2 と同様な方式で混合して、黄色を帯びる澄んだ混合溶液を製造し、気泡が無くなるように放置した。

## 【 0 0 7 0 】

## 【表 7】

項目	重量比率	重量 (g)
PVP (MW7, 000~11, 000、BASF)	5	300
水		1,700
エタノール		4,000
カンデサルタン	1	60
		6,060

10

\* MW : 重量平均分子量

上記溶液を実施例 8 および試験例 4 と同様に試験し、その結果を図 6 に示した。対照群として、既存の市販製剤である「アタカンド（登録商標）」（比較例 5）を使用した。図 6 から確認されるように、本発明の微粒球の溶出率が比較例 5 に比べて優れていることが分かる。

## 【 0 0 7 1 】

## [ 実施例 10 ] および [ 試験例 6 ]

下記の表 8 に表した組成比で、実施例 2 と同様な方式で混合して、黄色を帯びる澄んだ混合溶液を製造し、気泡が無くなるように放置した。

## 【 0 0 7 2 】

## 【表 8】

項目	重量比率	重量 (g)
HPMC	5	300
水		1,700
エタノール		4,000
タクロリムス	1	60
		6,060

20

30

この時、使用された HPMC は、フェノフィブラートに使用されたものと同じものを使用した。

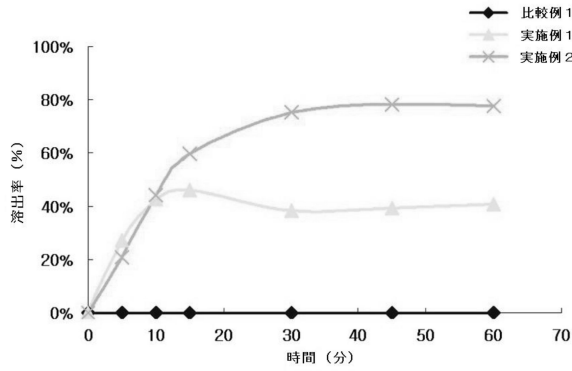
## 【 0 0 7 3 】

上記溶液をアトマイザー式噴霧乾燥機で噴霧温度 100、注入量 45 mL/min、アトマイザー速度 3,500 rpm の条件で噴霧乾燥して、固体分散体形態の比較的に球形のタクロリムス微粒球を製造した。製造された微粒球は 50 μm 以下の粒子サイズを有することが分かった。上記で得られた微粒球に対して、試験例 1 と同様な方法で *in vitro* 溶出試験を実施し、その結果を図 7 に示した。比較のために、既存の溶解度改善製剤である「プログラフ (Prograf) (登録商標)」（比較例 6、アステラス）を使用した。図 7 から確認されるように、溶出率が比較例 6 に比べて優れていることが分かる。

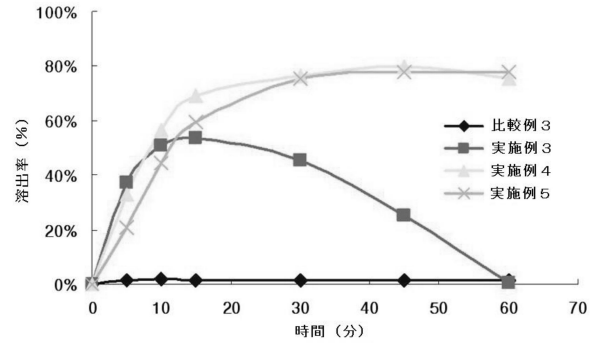
40

以上、本発明の内容の特定部分を詳細に記述したが、当業界の通常の知識を有する者において、このような具体的技術は単に望ましい実施態様に過ぎず、これによって本発明の範囲が制限されることではない点は明らかである。従って、本発明の実質的な範囲は、添付された特許請求の範囲とこれらの等価物によって定義される。

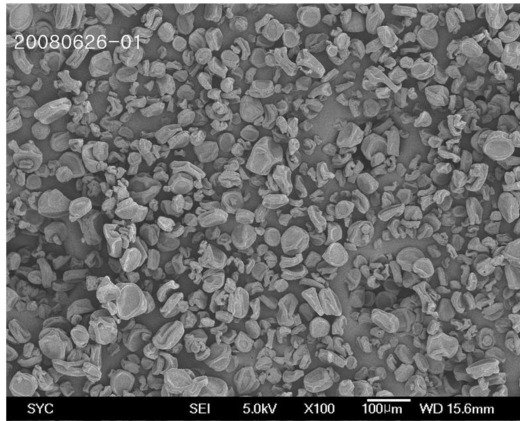
【図 1】



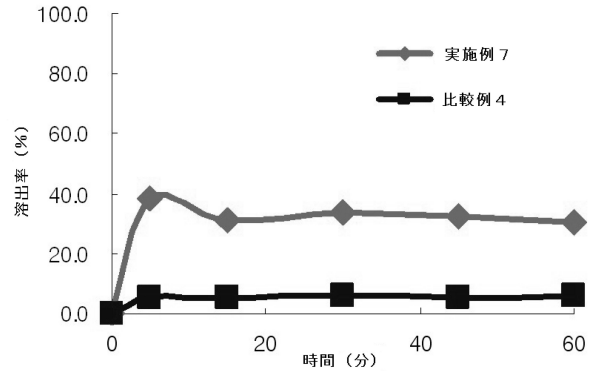
【図 3】



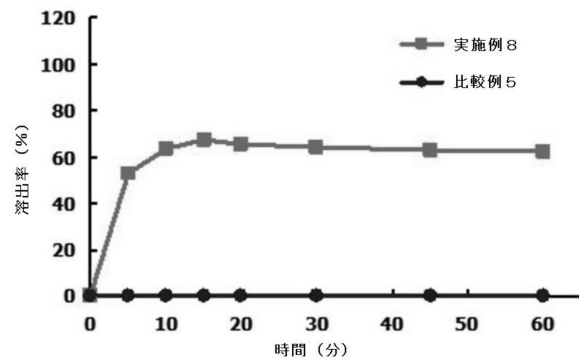
【図 2】



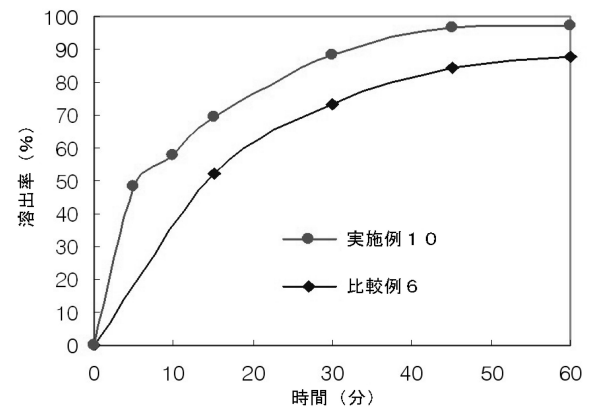
【図 4】



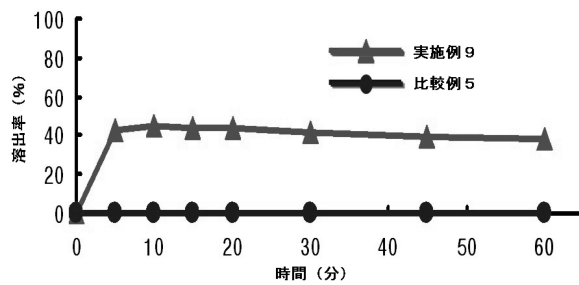
【図 5】



【図 7】



【図 6】



## フロントページの続き

(72)発明者 ホワン, ジョンソク

大韓民国 305-755 テジョン, ユソン-グ, オウン-ドン, ハンビット・アパートメント  
103-701

(72)発明者 ホワン, スジョン

大韓民国 305-348 テジョン, ユソン-グ, ホウム-ドン 63-2

(72)発明者 パイ, チュルミン

大韓民国 305-768 テジョン, ユソン-グ, ノウン-ドン, ノウン ヨルメ マウル 1  
1 ダンジ 1110-304

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特開2008-100997(JP, A)

特開2006-008676(JP, A)

特表2007-501219(JP, A)

国際公開第2007/109605(WO, A1)

特開2000-281561(JP, A)

特表2004-534812(JP, A)

特開2008-133259(JP, A)

特開2007-308479(JP, A)

国際公開第2008/016260(WO, A1)

特表2008-518007(JP, A)

特開平09-301851(JP, A)

特開2007-131591(JP, A)

特開平05-057102(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00

A61K 9/00

A61K 47/00