

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-516279

(P2018-516279A)

(43) 公表日 平成30年6月21日(2018.6.21)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/415 (2006.01)**  
**A61P 19/02 (2006.01)**  
**A61P 29/00 (2006.01)**  
**A61K 9/08 (2006.01)**  
**A61K 9/10 (2006.01)**

F 1

A 6 1 K 31/415  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 K 9/08

1 O 1

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-513730 (P2018-513730)  
(86) (22) 出願日 平成28年5月24日 (2016.5.24)  
(85) 翻訳文提出日 平成30年1月29日 (2018.1.29)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2016/033937  
(87) 國際公開番号 WO2016/196085  
(87) 國際公開日 平成28年12月8日 (2016.12.8)  
(31) 優先権主張番号 15/163,258  
(32) 優先日 平成28年5月24日 (2016.5.24)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 62/168,012  
(32) 優先日 平成27年5月29日 (2015.5.29)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 518127602  
コーダドース・インコーポレーテッド  
アメリカ合衆国ジョージア州30504,  
ゲインズビル, ピー・オー・ボックス 7  
787  
(74) 代理人 100140109  
弁理士 小野 新次郎  
(74) 代理人 100118902  
弁理士 山本 修  
(74) 代理人 100106208  
弁理士 宮前 敦  
(74) 代理人 100120112  
弁理士 中西 基晴  
(74) 代理人 100122644  
弁理士 寺地 拓己

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経口投与用のセレコキシブの液状配合物

## (57) 【要約】

本発明は、経口投与用の懸濁液状、溶液状、およびその組合せであるセレコキシブの医薬製剤を提供する。本発明の態様において、セレコキシブの水不溶性は補助溶媒の使用により克服され、10 mg / mL に及ぶ濃度の液状セレコキシブを含む液状剤形が提供される。セレコキシブ懸濁液剤の調製方法が本開示に含まれる。

【選択図】図 1

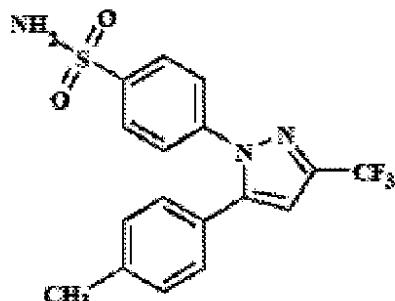


Figure 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ヒトおよび／または動物に使用するための、下記のものを含む液状医薬製剤：

(a) 溶液状、懸濁液状、またはその組合せである5～10mg/mLのセレコキシブ；

(b) 少なくとも1種類の補助溶媒；および

(c) 少なくとも50%w/wの水。

**【請求項 2】**

セレコキシブが溶液状である、請求項1に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 3】**

使用が経口投与を含む、請求項1に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 4】**

製剤が、40で少なくとも3か月間の貯蔵後において化学的および物理的安定性を示す、請求項1に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 5】**

補助溶媒が、エタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール400、ポリソルベート80、ポリオキシル40水添ひまし油、ポロキサマー、プロピレングリコール、およびその組合せから選択される、請求項1に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 6】**

セレコキシブの量が5mg/mLであり、補助溶媒がポリエチレングリコール400とポリオキシル40水添ひまし油の組合せからなる、請求項1に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 7】**

ポリエチレングリコール400の量が約21%（w/w）であり、ポリオキシル40水添ひまし油の量が約10%（w/w）である、請求項6に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 8】**

セレコキシブが溶液状である、請求項7に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 9】**

ヒトまたは動物に使用するための、下記のものを含む液状医薬製剤：

(a) 溶液状、懸濁液状、またはその組合せである10mg/mLのセレコキシブ；

(b) エタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール400、ポロキサマー、プロピレングリコール、およびその組合せのうちから選択される補助溶媒；

(c) 少なくとも1種類の非イオン性界面活性剤；ならびに

(d) 少なくとも10%（w/w）の水。

**【請求項 10】**

使用が経口投与を含む、請求項9に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 11】**

製剤が、40で少なくとも3か月間の貯蔵後において化学的および物理的安定性を示す、請求項9に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 12】**

補助溶媒が、62%（w/w）の濃度のポリエチレングリコールを含む、請求項9に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 13】**

非イオン性界面活性剤が、ポリオキシル40水添ひまし油、ポリソルベート80、およびその組合せのうちから選択される、請求項9に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 14】**

非イオン性界面活性剤が、10（w/w）%の濃度のポリソルベート80である、請求項13に記載の液状医薬製剤。

**【請求項 15】**

セレコキシブが溶液状であり、補助溶媒が62%のポリエチレングリコール400を含み、非イオン性界面活性剤がポリソルベート80を含む、請求項9に記載の液状医薬製剤。

10

20

30

40

50

剤。

**【請求項 1 6】**

ヒトおよび／または動物に使用するための、下記のものを含む医薬製剤：

- ( a ) 0 . 1 ~ 2 . 5 % ( w / v ) の懸濁セレコキシブ；
- ( b ) 5 ~ 3 0 % のプロピレングリコール ( w / v ) ；
- ( c ) 2 . 5 ~ 3 0 % のグリセリン ( w / v ) ；
- ( d ) 0 . 1 ~ 2 . 5 % のキサンタンガム ( w / v ) ；
- ( e ) 少なくとも 5 0 % の水；および
- ( f ) 約 3 ~ 約 7 の pH ；

その製剤は 4 0 で少なくとも 3 か月間の貯蔵後において化学的および物理的安定性を示す。 10

**【請求項 1 7】**

さらに、0 . 2 ~ 2 . 5 % のケイ酸アルミニウムマグネシウムを含む、請求項 1 6 に記載の医薬製剤。

**【請求項 1 8】**

使用が経口投与を含む、請求項 1 6 に記載の医薬製剤。

**【請求項 1 9】**

さらに、0 . 1 ~ 2 . 0 % のクエン酸 ( w / v ) および 0 . 0 1 % ~ 2 . 0 % ( w / v ) のクエン酸三ナトリウム・2水和物を含む、請求項 1 6 に記載の医薬製剤。 20

**【請求項 2 0】**

さらに、一塩基性リン酸ナトリウム・1水和物および二塩基性リン酸ナトリウムを含む、請求項 1 6 に記載の医薬製剤。

**【請求項 2 1】**

pH が約 4 ~ 約 6 である、請求項 1 6 に記載の医薬製剤。

**【請求項 2 2】**

さらに、0 . 1 ~ 2 . 5 % のグレープフレーバーを含む、請求項 1 6 に記載の医薬製剤。 30

**【請求項 2 3】**

セレコキシブの粒子サイズが約 1 ミクロン～約 2 0 0 ミクロンである、請求項 1 6 に記載の医薬製剤。

**【請求項 2 4】**

セレコキシブの量が約 1 % ( w / v ) であり、プロピレングリコールの量が約 5 % ( w / v ) であり、グリセリンの量が約 1 5 % ( w / v ) であり、キサンタンガムの量が約 0 . 2 5 % であり、pH が 5 . 0 ± 0 . 2 である、請求項 1 6 に記載の医薬製剤。

**【請求項 2 5】**

さらに、1 % ( w / v ) のケイ酸アルミニウムマグネシウムを含む、請求項 2 4 に記載の医薬製剤。

**【請求項 2 6】**

下記の工程を含む、セレコキシブ懸濁液剤の調製方法：

( a ) 第 1 容器に、( 1 ) プロピレングリコール、( 2 ) メチルパラベン、( 3 ) プロピルパラベン、( 4 ) グリセリンを含み、( 5 ) ケイ酸アルミニウムマグネシウム、( 6 ) キサンタンガム、および( 7 ) セレコキシブをを含んでいてもよい成分を順次添加し、各成分の添加後、成分 1 ~ 4 の場合はそれが十分に溶解するまで、または成分 5 ~ 7 の場合はそれが十分に分散するまで、混合する； 40

( b ) 一部の水を第 2 容器に添加し、第 1 容器の内容物を定量的に第 2 容器へ移す；

( c ) 1 種類以上の緩衝剤および／または矯味矯臭剤を第 2 容器に添加する；

( d ) pH を測定し、pH を酸または塩基で調整する；

( e ) 適量の水を添加して、希望する最終懸濁液剤バッチ重量にする。

**【請求項 2 7】**

工程 ( b ) において添加した水の量が、希望する最終懸濁液剤バッチ重量の約 4 0 % で

50

ある、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

酸および塩基がそれぞれ H C l および N a O H を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

緩衝剤がクエン酸およびクエン酸ナトリウムを含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

矯味矯臭剤がスクラロースを含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 31】

さらにグレープフレーバリングを含む、請求項 30 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

関連出願の引照

本出願は、U.S. Provisional Application Ser. No. 62 / 168,012, 2015年5月29日出願に基づく優先権を主張し、その全体を本明細書に援用する。

【0002】

本発明は一般的に溶液状および懸濁液状の水性セレコキシブ(celecoxib)配合物、ならびに水性セレコキシブ配合物の調製方法に関する。

【背景技術】

20

【0003】

セレコキシブ、すなわち化学的に 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ベンゼンスルホンアミドと表示されるジアリール置換ピラゾール(図1)は、最初は経口カプセル剤として、成人における骨関節炎および関節リウマチの治療用に商品名 C e l e b r e x (登録商標)で 1998 年に F D A によって承認された。 C e l e b r e x (登録商標)は、急性疼痛の治療用および 2 歳以上の患者における若年性関節リウマチ(Juvenile Rheumatoid Arthritis)(J R A) の治療用としても承認されている。セレコキシブ薬物およびその医薬組成物について 2 つの O r a n g e B o o k 特許である US 5,760,068 および US 5,563,165 は、 G . D . S e a r l e & C o m p a n y がスポンサーとなった最初の新薬承認申請書(new drug application)(NDA 020998)に関連する。 O r a n g e B o o k 特許は両方とも 2014 年 5 月 30 日に期限が切れた。

30

【0004】

経口薬物液剤は、小児のために、および丸薬の嚥下が困難な成人のためにも、しばしば好ましい。さらに、薬物の投与量をカスタマイズできることは、経口および / または非経口投与に使用できる液剤のもうひとつの利点である。しかし、セレコキシブの水溶性および湿潤性の乏しさがその液剤配合を妨げてきた。実験的な懸濁液状セレコキシブの水性配合物がレポートされたが、セレコキシブ粒子は凝集することが知られており、それにより懸濁液剤を配合直後に使用することが要求される。たとえば、US Patent No. 6,579,895('895特許)には粒状セレコキシブのエタノール / ポリソルベート 80 懸濁液剤が記載され、それらは調製後 5 分以内に投与される。セレコキシブの薬局配合懸濁液剤(いわゆる“調合配合物(extemporaneous formulation)”)は、O R A - B l e n d (登録商標)、すなわち市販の経口用懸濁ビヒクリル中に調製された(参考文献 1)。

40

【0005】

それ以外に、水溶液状のセレコキシブの例が Agrawal により記載されている(参考文献 2)。特に、Agrawal は 4 つの注射用の水性ポリエチレングリコール セレコキシブ組成物をレポートし、その際、配合物中のポリエチレングリコールはセレコキシブの溶解度を高めるための補助溶媒として含有される。それらの配合物のうち 2 つは尿素またはピペラジンのいずれかをも溶解度増強剤として含有する。溶解度増強剤ピペラジンまたは尿素を含まない 2 つの配合物(C P E G 6 W および C P E G 4 W)は、27% (w / w) の水および 73% (w / w) のポリエチレングリコールを含有する(適量の 50 mL の注射用水

50

を含む 35 mL の PEG に基づいて計算)。関心がもたれるのは、Aggrawal セレコキシブ溶液中の不活性成分(inactive ingredient)(“ IIG ”)は、現在は米国での使用が FDA により承認されていないことである。PEG 400 および PEG 600 についての IIG 限界は、注射液については 5%、経口濃縮物については 60% の PEG 400 および 13% の PEG 600 である。ピペラジンは FDA 承認の注射液または経口液剤に使用されておらず、尿素は筋肉内注射用の製剤においてのみ使用されている。

#### 【0006】

それ以外に、「895特許は、ハードゼラチンカプセル中において投与する比較用の水性セレコキシブ配合物を記載している。この「895特許カプセル配合物は、水(2.7% w/w)、PEG 400(27.1% w/w)、およびTween(登録商標)80(21.7% w/w)の混合物である。「895特許カプセル剤は、ポリマー賦形剤HPMC および PVP をも含有し、それはそのカプセル配合物が半固体または粘稠な溶液であることを示唆する。

#### 【0007】

よって、依然として経口投与に適した液状セレコキシブ配合物に対するニーズがある。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0008】

【特許文献 1】US 5,760,068

【特許文献 2】US 5,563,165

【特許文献 3】US Patent No. 6,579,895

#### 【非特許文献】

#### 【0009】

【非特許文献 1】NDA 020998

【非特許文献 2】Agrawal et al., IJPSR, 2012; Vol. 3(7):2325-2336

【非特許文献 3】Donnelly et al., Can J Hosp Pharm 2009;62(6):464-468

#### 【発明の概要】

#### 【0010】

ここに開示する発明は、一般的側面において、水性セレコキシブ配合物を提供する。一側面において、本発明は溶液状、懸濁液状、またはその組合わせであるセレコキシブを含み、その際、補助溶媒を含有させることにより少なくとも 10 mg/mL の濃度に及ぶセレコキシブの液状剤形が得られる。

#### 【0011】

一態様において、本発明は、ヒトおよび / または動物に使用するための、下記のものを含む医薬製剤である：(a) 溶液状、懸濁液状、またはその組合わせである 5 ~ 10 mg/mL のセレコキシブ；(b) 補助溶媒；および(c) 少なくとも 50% w/w の水。さらなる態様において、補助溶媒は、エタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール 400、ポリソルベート 80、ポリオキシル 40 水添ひまし油(polyoxy 40 hydrogenated castor oil)、ポロキサマー、プロピレングリコール、およびその組合わせのうちから選択される。ある態様において、医薬製剤は経口投与用である。さらなる態様において、セレコキシブは溶液状である。

#### 【0012】

他の態様において、医薬製剤は下記のものを含む：(a) 溶液状、懸濁液状、またはその組合わせである 10 mg/mL のセレコキシブ；(b) エタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール 400、ポリソルベート 80、ポロキサマー、プロピレングリコール、およびその組合わせのうちから選択される補助溶媒；(c) 少なくとも 1 種類の非イオン性界面活性剤；ならびに(d) 少なくとも 10% (w/w) の水。

#### 【0013】

他の側面において、本開示は、懸濁液状のセレコキシブの水性配合物、およびそれらの配合物を調製する方法を提供する。本開示の一態様によれば、0.1 ~ 2.5% の懸濁セ

10

20

30

40

50

レコキシブ( w / v )、 5 ~ 3 0 % のプロピレングリコール( w / v )、 2 . 5 ~ 3 0 % のグリセリン( w / v )、 0 . 1 ~ 2 . 5 % のキサンタンガム( w / v )を含み、 0 . 2 ~ 2 . 5 % のケイ酸アルミニウムマグネシウム( w / v )、少なくとも 5 0 % の水を含んでいてもよい、 pH が約 3 ~ 約 7 の水性医薬製剤が提供され、その水性配合物は 4 0 で少なくとも 3 か月間の貯蔵後において化学的および物理的に安定である。記載する配合物を調製する方法をさらなる態様において提供する。

**【図面の簡単な説明】**

**【0 0 1 4】**

【図 1】図 1 はセレコキシブの構造を示す。

**【発明を実施するための形態】**

**【0 0 1 5】**

ここに開示する発明は、一般的に、ヒトおよび / または動物に使用するための、セレコキシブの水性組成物である医薬製剤を提供し、それらは経口投与用として配合できる。ある態様において、 5 ~ 1 0 m g のセレコキシブが溶液状、懸濁液状、またはその組合せで提供され、配合物はさらに 1 種類以上の補助溶媒、および少なくとも 5 0 % w / w の水を含む。ある態様において、セレコキシブは溶液状である。可溶性または“溶液状”とは、セレコキシブが配合物全体に均一に分布し、肉眼で固体として見えず、放置した際に配合物から固体として沈降しないことを意味するものとする。溶液について、溶解度パーセントを定量するための分析法、たとえば固体を濾去した試料からセレコキシブの濃度を測定するために開発された H P L C 法も採用できる。溶液中のセレコキシブの量の分析測定およびレポートは、たとえばセレコキシブの配合量の ± 1 0 % の範囲と定義することができ、したがって溶液状であるとは、そのような場合、配合量のセレコキシブの 9 0 ~ 1 1 0 % が配合物中に溶解していると判定されることを意味すると定義できる。

**【0 0 1 6】**

“懸濁液”とは、固体(溶質)粒子、時には分散相と呼ばれるものを、分散媒、たとえば溶媒または溶媒混合物中に含有する、不均一混合物を意味するものとし、その際、固体粒子は最終的には溶液から沈降するであろう。これと比較して、溶液においては、溶質は固体としては存在せず、溶媒中の溶質の混合物は均一である。液状分散媒からの溶質の沈降時間は、特に組成物中の懸濁化剤(複数であってもよい)のタイプおよび量に依存するであろう。懸濁液中の粒子は、肉眼で見えないとしても顕微鏡下では見える。本発明による懸濁粒子のサイズは約 1 ミクロン ~ 約 2 0 0 ミクロンである。ある組成物において、粒子のサイズは約 1 ミクロン ~ 約 1 0 0 ミクロンである。

**【0 0 1 7】**

本明細書に記載するセレコキシブ製剤中には、セレコキシブの溶解性を高めるために補助溶媒を用いる。セレコキシブは水中での溶解性が低い疎水性分子である。しかし、特定の補助溶媒の使用によって水性製剤中での溶解性を高めることができる。ある場合には、相乗的な組合せおよび量の補助溶媒が、補助溶媒単独中のセレコキシブ溶解性に基づいて、または単一の補助溶媒プラス水中のその溶解性に基づいて予想したものより予想外の、水性製剤中のセレコキシブの溶解性および安定性をもたらす。

**【0 0 1 8】**

好みしい補助溶媒は、水性組成物中におけるセレコキシブの溶解度を希望する薬物含有レベルまで高め、経口投与用として F D A により承認されており、および / または一般に安全と認められ(generally regarded as safe)( G R A S )、かつ物理化学的安定性を示す組成物を提供するものである。配合組成物の安定性は、安定性プログラムにより査定することができる。安定性プログラムは、希望する貯蔵寿命および規制承認の要件に応じて案出できる。安定性プログラムには種々の温度における組成物の安定性の評価を含めることができ、その際、高温安定性を加速安定性試験プログラムの一部とすることができます、一定期間についてのより高温での安定性はより低い温度でのより長期間の安定性を予測できる。安定性プログラムで評価できるパラメーターには、たとえば外観、配合成分の安定性、分解のため生じる可能性がある不純物のレベル、物理的特性、たとえば比重および粘度

10

20

30

40

50

、 pH、および生物汚染度(bioburden)（すなわち、微生物のレベル）が含まれる。

【0019】

ある態様において、ここに開示する発明は、5～10mg/mLのセレコキシブ、補助溶媒、および少なくとも50%の水(w/w)を含む、経口投与用の液状配合物を提供する。さらなる態様において、補助溶媒はエタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール400、ポリソルベート80、ポリオキシル40 水添ひまし油(CO40)、ポロキサマー、プロピレングリコール、およびその組合せのうちから選択される。さらなる態様において、セレコキシブは溶液状である。

【0020】

他の態様において、セレコキシブの量は5mg/mLであり、補助溶媒はPEG 400とCO40の組合せである。一例示態様において、PEG 400の量は約21%(w/w)であり、CO40の量は10%(w/w)である。

【0021】

本開示の特定の態様において、下記のものを含む経口投与用の液状配合物が提供される：(a)溶液状、懸濁液状、またはその組合せである10mg/mLのセレコキシブ；(b)エタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール400、ポロキサマー、プロピレングリコール、およびその組合せから選択される補助溶媒；(c)少なくとも1種類の非イオン性界面活性剤；ならびに(d)少なくとも10%(w/w)の水。ある態様において、非イオン性界面活性剤はCO40、ポリソルベート80、またはその組合せである。さらなる態様において、非イオン性界面活性剤は10%の濃度のポリソルベート80である。ある態様において、補助溶媒には62%(w/w)の濃度のポリエチレングリコールが含まれる。他の態様において、補助溶媒には62%の濃度のポリエチレングリコール、およびポリソルベート80を含めた非イオン性界面活性剤が含まれる。

【0022】

本発明には、セレコキシブが製剤中に懸濁している、ヒトおよび/または動物に使用するためのセレコキシブの水性医薬製剤も含まれる。ある場合には、セレコキシブは部分的に懸濁していてよい。部分的に懸濁しているとは、製剤中のセレコキシブの一部が固体粒子として懸濁していることを意味するものとする。配合物中の懸濁していないセレコキシブ部分は配合物に溶液として溶解している可能性がある。懸濁しているセレコキシブ部分を決定する1方法は、配合物を濾過して懸濁状態のセレコキシブ粒子を除去した後の配合物中のセレコキシブの量と比較して、配合物中のセレコキシブの量を分析することであろう。

【0023】

ある組合せの特定のタイプおよび量の成分により、本明細書に記載するセレコキシブ製剤は化学的および物理的安定性を示す。ある態様において、製剤は40で少なくとも3か月間の貯蔵後において化学的および物理的安定性を示す。

【0024】

例示態様において、ここに開示する発明には、ヒトおよび/または動物に使用するための、下記のものを含有する医薬製剤が含まれる：(a)0.1～2.5%の懸濁セレコキシブ(w/v)；(b)5～30%のプロピレングリコール(w/v)；2.5～30%のグリセリン(w/v)；0.1～2.5%のキサンタンガム(w/v)；少なくとも50%の水；および約3～約7に調整したpH；その製剤は40で少なくとも3か月間の貯蔵後において化学的および物理的安定性を示す。さらなる態様において、セレコキシブ懸濁液剤は0.1～2.0%のクエン酸(w/v)および0.01～2.0%のクエン酸三ナトリウム・2水和物(w/v)を含有する。他の態様において、懸濁液剤は一塩基性リン酸ナトリウム・1水和物、および二塩基性リン酸ナトリウムを含有する。特定の態様において、懸濁液剤のpHは約4～約6である。一例示態様は、0.1～2.5%のグレープフレーバーを含有する。一態様において、セレコキシブの粒子サイズは約1ミクロン～約200ミクロンである。さらなる態様において、0.2～2.5%のケイ酸アルミニウムマグネシウム(w/v)を添加してもよい。本発明者らは、大規模バッチのセレコ

10

20

30

40

50

キシブ製剤は pH 調整およびプロセシングを容易にするために時にはケイ酸アルミニウムマグネシウムを含有しないのが望ましいことを見出した。そのような場合、ケイ酸アルミニウムマグネシウムの除外は最終製品の特性に何ら有害な影響をもたなかった。

#### 【0025】

本発明の他の例示態様において、セレコキシブの量は約 1 % (w/v) であり、プロピレングリコールの量は約 5 % (w/v) であり、グリセリンの量は約 15 % (w/v) であり、キサンタンガムの量は約 0.25 であり、pH は 5.0 ± 0.2 である。さらなる態様において、たとえば約 1 % (w/v) の量のケイ酸アルミニウムマグネシウムを含有してもよい。

#### 【0026】

ここに開示する発明は、セレコキシブ懸濁液剤を調製する方法をも提供する。一般的側面において、ここに開示する方法は、セレコキシブが非水性溶媒および乳化 / 懸濁化剤の混合物中に分散したプレミックス組成物の調製を含む。そのプレミックスを、湿潤剤 / 安定剤、緩衝剤、矯味矯臭剤および保存剤を含む他の配合物賦形剤の水性混合物に添加する。プレミックスの温度、攪拌時間の長さ、および成分の添加順序は、最適分散をもたらし、かつすべての配合物成分の安定性が確実になるように選択される。

#### 【0027】

一例示態様において、前記に一般的に記載したセレコキシブ懸濁液剤を調製するための方法は、プロピレングリコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、グリセリンを含み、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、キサンタンガム、およびセレコキシブを含んでもよい成分を第 1 容器に順次添加し、プロピレングリコール、メチルパラベン、プロピルパラベンおよびグリセリンの場合は各成分が十分に溶解した後に混合し、あるいはキサンタンガムおよびセレコキシブ、および場合によりケイ酸アルミニウムマグネシウムについてはそれらが十分に分散するまで混合することを含む。一部の水を第 2 容器に添加し、第 1 容器の内容物を第 2 容器に添加する。次いで緩衝剤および / または矯味矯臭剤を第 2 容器に添加し、pH を測定した後に酸または塩基で pH を調整する。希望する最終懸濁液剤バッチ重量にするための適量の (quantum sufficit) (q.s.) 水を添加して、懸濁液剤バッチを仕上げる。

#### 【0028】

ある態様において、第 2 容器に添加する水の量は希望する最終バッチ重量の約 40 % である。他の態様において、矯味矯臭剤にはスクラロースが含まれる。他の態様において、矯味矯臭剤にはさらにグレープフレーバリングが含まれる。もちろん、配合者および消費者の好みに従って他の矯味矯臭剤も使用できる。一態様において、懸濁液剤に添加する緩衝剤にはクエン酸およびクエン酸ナトリウムが含まれる。

#### 【0029】

本明細書に記載する水性配合物の pH を調整するために、酸および / または塩基のうち一方または両方を用いる。特定の態様において、酸および塩基はそれぞれクエン酸およびクエン酸ナトリウムであり、それらは pH を約 3 ~ 約 5 に調整および維持するための緩衝剤である酸および / または塩基のペアとして望ましい。他の態様において、酸および塩基は、配合物について希望する緩衝強度および pH 範囲にする他の緩衝剤成分であってよい。たとえば、ある態様において、リン酸緩衝剤成分、たとえばリン酸二水素ナトリウムおよびリン酸水素二ナトリウムを使用できる。異なる緩衝剤タイプの混合物、たとえばクエン酸 / クエン酸塩とリン酸ナトリウム類の組合せが他の選択肢である。

#### 【0030】

本明細書に記載する水性配合物に保存剤を添加することもできる。当業者に理解されるように、配合物における保存剤または保存剤混合物の機能は、貯蔵中に安全でないレベルにまで微生物が増加するのを制御および防止するための手段を提供することである。保存剤の有効性は配合物成分の個々のタイプおよび量により影響される可能性があるので、パッケージされた医薬品について保存剤の有効性試験は必要な規制要件である。ここに開示する発明のある態様において、保存剤には 0.015 ~ 0.2 % のメチルパラベンおよび

10

20

30

40

50

0 . 0 1 ~ 0 . 1 % のプロピルパラベンが含まれる。

【 0 0 3 1 】

本発明によるさらなる態様において、前記のセレコキシブ懸濁液剤の調製方法は( a )プロピレングリコール、グリセリン、メチルパラベン、プロピルパラベン、キサンタンガム、およびセレコキシブからなる成分を混和することにより第1プレミックス配合物を調製し、( b )水およびケイ酸アルミニウムマグネシウムを混和することにより第2プレミックス配合物を調製してもよく、( c )水、スクラロース、クエン酸、クエン酸ナトリウム、およびグレープフレーバーと一緒に混和し、次いで第1および第2プレミックス配合物を添加することにより、中間混合物を調製し、そして( d )工程( c )からの中間混合物の pH を測定し、希望する pH 範囲になるように酸または塩基を用いて中間混合物の pH を調整し、そして適量の水を添加することにより、最終混合物を調製することを含む。本方法はさらに、工程( a )でメチルパラベンおよびプロピルパラベンを添加する前に、プロピレングリコールとグリセリンの混合物を約 40 ~ 約 45 に加熱し、メチルパラベンおよびプロピルパラベンが十分に溶解した後に加熱を停止することを含む。

10

【 0 0 3 2 】

一例示態様において、セレコキシブは、他のすべての成分を混和した後に第1プレミックス配合物に添加される。既に一般的に記載したように、ある態様において、配合物の pH を調整するために用いる酸または塩基は、それぞれクエン酸またはクエン酸ナトリウムであってもよい。最後に、予備配合物中の水の量は、成分を分散させかつ調製に際しての成分の安定性を確実にするように調整することができる。特定の態様において、工程( b )で第2プレミックスに添加する水の量は、配合物に必要な水の総量の約 40 % である。ある態様において、工程( c )で中間混合物に添加する水の量は、配合物に必要な水の総量の約 20 ~ 約 25 % である。

20

【 実施例 】

【 0 0 3 3 】

以下に、ここに開示する発明を実施例によって記載する；それらは説明の目的で提示されたにすぎず、したがって本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【 0 0 3 4 】

実施例 1 - セレコキシブ液剤

30

1 . 1 補助溶媒

セレコキシブの水性液剤を調製するために一連の補助溶媒を用いた。すべての補助溶媒が、経口投与用の医薬品中に含有させるものとして F D A により承認されている。補助溶媒にはエタノール、ポリエチレングリコール 400 ( P E G 400 ) 、 T w e e n 80 ( ポリソルベート 80 ) 、 K o l l i p h o r R H 40 ( C O 40 ) 、およびポロキサマーが含まれていた。

【 0 0 3 5 】

1 . 2 配合方法

セレコキシブを補助溶媒または補助溶媒の組合せに溶解し、溶液が透明になるまで攪拌することにより、セレコキシブの水溶液を調製した。次いで希望する量の水を補助溶媒溶液に添加した。

40

【 0 0 3 6 】

1 . 3 水性セレコキシブ組成物

セレコキシブの水性組成物 ( 5 m g / m L および 10 m g / m L ) を 1 . 2 に記載した方法に従って調製し、表 1 にまとめる：

【 0 0 3 7 】

## 【表1】

表 1: セレコキシブの水性組成物

| 組成物 #<br>セレコキシブ (mg/mL) | A<br>5 | B<br>10 | C<br>10 | D<br>10 | E<br>10 | F<br>10 | G<br>10 | H<br>5 | I<br>5 | J<br>5 |
|-------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| PEG 400 (%w/w)          |        |         | 50      | 60      | 62      | 40      | 20      |        | 21     | 21     |
| Tween 80 (%w/w)         |        |         |         |         |         | 10      | 10      |        |        |        |
| ポロキサマー (%w/w)           |        |         |         |         | 1       |         |         |        |        |        |
| プロピレン glycole (%w/w)    |        |         |         | 25      |         |         |         |        |        |        |
| Kolliphor RH40 (%w/w)   |        |         |         |         |         |         |         | 20     | 10     | 10     |
| エタノール (%w/w)            | 50     | 75      | 25      | 12.5    | 26      |         |         |        |        |        |
| 水 (% w/w)               | 50     | 25      | 25      | 12.5    | 10      | 49      | 69      | 79.5   | 61.475 | 62.470 |
|                         |        |         |         |         |         |         |         |        |        |        |

10

## 実施例 2 - セレコキシブ経口液剤 (100 mg / 20 mL)

表 2 に提示および記載するセレコキシブ 5 mg / mL の経口液剤を調製した。この液剤の明細を表 3 に記載する。

20

## 【0038】

## 【表2】

表 2. セレコキシブ経口液剤 (100 mg/20 mL)

| 成分  | 品質基準            | 100 L バッチ<br>当たりの量 | 1リットル当<br>たりの重量 | % w/v  | IIG最大力価<br>% <sup>1</sup> |
|---|-----------------|--------------------|-----------------|--------|---------------------------|
| セレコキシブ                                    | USP             | 0.5 kg             | 5 g             | 0.5%   | NA                        |
| PEG 400                                   | USP             | 21.0 kg            | 210 g           | 21.0%  | 60%                       |
| ポリオキシル<br>40 水添ひま<br>し油<br>(Kolliphor 40) | USP             | 10 kg              | 100 g           | 10.0 % | 45%                       |
| 矯味矯臭剤                                     | NA <sup>2</sup> | 4.7 kg             | 47.0 g          | 4.7%   | NA                        |
| メチルパラベ<br>ンナトリウム<br>0.8%                  | NF              | 0.2 kg             | 2 g             | 0.2%   | 0.2%                      |
| スクラロース                                    | NF              | 0.1 kg             | 1 g             | 0.10%  | 0.8%                      |
| クエン酸ナト<br>リウム                             | USP             | 1 kg               | 10 g            | 1.0%   | 1.1%                      |
| 精製水                                       | USP             | QS                 | QS              | QS     | NA                        |

30

<sup>1</sup> 不活性成分 ; <sup>2</sup> モノグラフなし

40

## 【0039】

## 【表3】

表 3: セレコキシブ経口液剤の予備明細

| 試験/方法                             | 明細   |
|-----------------------------------|--|
| 外観および官能特性                         | 透明な液体、特徴的なグレープ香  |
| 識別<br>(STP-025)                   | 試料溶液の主ピークの保持時間はアッセイで得られた標準溶液のものと一致する                     |
| アッセイ (STP-025)                    | セレコキシブ: 90.0% - 110.0%<br>メチルパラベンナトリウム: 85.0% - 115.0%   |
| 有機不純物 (STP-025)                   | 個別: NMT 0.2%   |
| pH USP <791>                      | 5.5 - 6.5  |
| 比重 (USP <841>)                    | 0.950 - 1.050  |
| 微生物計数検査<br>USP <61>, <62>, <1111> | 総好気性菌: NMT 200 cfu/mL; 真菌および酵母: NMT 20 cfu/mL; 大腸菌: 存在せず |

## 実施例 3 - pH 3、5 および 7 のセレコキシブ経口懸濁液剤

表 4 A ~ 4 C に示すように、3種類の異なる pH (3、5 および 7) の懸濁液状の 500 g バッチのセレコキシブを調製した。それらの懸濁液は懸濁液剤調製方法 I (実施例 5.1) に従って調製された。

【0040】

【表 4 A】

表 4A. セレコキシブ懸濁液剤, 500 mL バッチ, pH 3

| 成分                   | IIG限界      | %<br>(w/v) | 500 mL バッチ当たりの量 (g) | 実際量 (g) |
|----------------------|------------|------------|---------------------|---------|
| セレコキシブ, USP          | n/a        | 1.00%      | 5.000               | 5.0005  |
| ケイ酸アルミニウムマグネシウム, NF  | 2%         | 1.00%      | 5.000               | 5.0120  |
| キサンタンガム, NF          | 1.38%      | 0.25%      | 1.250               | 1.2564  |
| 無水クエン酸, USP          | 0.71%      | 0.20%      | 1.000               | 1.0205  |
| クエン酸三ナトリウム・2水和物, USP | 0.38%      | 0.05%      | 0.250               | 0.2517  |
| 一塩基性リン酸ナトリウム・1水和物    | 0.75%      | N/A        | 0.000               | N/A     |
| 二塩基性リン酸ナトリウム         | 0.95-1.25% | N/A        | 0.000               | N/A     |
| 天然グレープフレーバー          | n/a        | 0.30%      | 1.5000              | 1.53    |
| グリセリン, USP           | 36.48%     | 15.00%     | 75.000              | 75.06   |
| プロピレングリコール, USP      | 28.50%     | 5.00%      | 25.000              | 25.15   |
| スクラロース, NF           | 1.10%      | 0.10%      | 0.500               | 0.5035  |
| メチルパラベン, NF          | 20%        | 0.15%      | 0.750               | 0.7521  |
| プロピルパラベン, NF         | 4%         | 0.05%      | 0.250               | 0.2502  |
| 精製水, USP             | n/a        | q.s.       | q.s.                | q.s.    |

【0041】

## 【表4B】

表 4B. セレコキシブ懸濁液剤, 500 mL バッチ, pH 5

| 成分                   | IIG限界      | %<br>(w/v) | 500 mLバッチ当たりの量 (g) | 実際量 (g) |
|----------------------|------------|------------|--------------------|---------|
| セレコキシブ, USP          | n/a        | 1.00%      | 5.000              | 5.0269  |
| ケイ酸アルミニウムマグネシウム, NF  | 2%         | 1.00%      | 5.000              | 5.0010  |
| キサンタンガム, NF          | 1.38%      | 0.25%      | 1.250              | 1.2505  |
| 無水クエン酸, USP          | 0.71%      | 0.20%      | 1.000              | 1.0099  |
| クエン酸三ナトリウム・2水和物, USP | 0.38%      | 0.05%      | 1.000              | 1.0097  |
| 一塩基性リン酸ナトリウム・1水和物    | 0.75%      | N/A        | 0.000              | N/A     |
| 二塩基性リン酸ナトリウム         | 0.95-1.25% | N/A        | 0.000              | N/A     |
| 天然グレープフレーバー          | n/a        | 0.30%      | 1.500              | 1.70    |
| グリセリン, USP           | 36.48%     | 15.00%     | 75.000             | 75.02   |
| プロピレン glycole, USP   | 28.50%     | 5.00%      | 25.000             | 25.50   |
| スクラロース, NF           | 1.10%      | 0.10%      | 0.500              | 0.5062  |
| メチルパラベン, NF          | 20%        | 0.15%      | 0.750              | 0.7512  |
| プロピルパラベン, NF         | 4%         | 0.05%      | 0.250              | 0.2502  |
| 精製水, USP             | n/a        | q.s.       | q.s.               | q.s.    |

## 【0042】

## 【表4C】

表 4C. セレコキシブ懸濁液剤, 500 mL バッチ, pH 7

| 成分                   | IIG限界      | %<br>(w/v) | 500 mLバッチ当たりの量 (g) | 実際量 (g) |
|----------------------|------------|------------|--------------------|---------|
| セレコキシブ, USP          | n/a        | 1.00%      | 5.000              | 5.0177  |
| ケイ酸アルミニウムマグネシウム, NF  | 2%         | 1.00%      | 5.000              | 5.0076  |
| キサンタンガム, NF          | 1.38%      | 0.25%      | 1.250              | 1.2503  |
| 無水クエン酸, USP          | 0.71%      | N/A        | N/A                | N/A     |
| クエン酸三ナトリウム・2水和物, USP | 0.38%      | N/A        | N/A                | N/A     |
| 一塩基性リン酸ナトリウム・1水和物    | 0.75%      | 0.20       | 1.000              | 1.0090  |
| 二塩基性リン酸ナトリウム         | 0.95-1.25% | 0.15       | 0.750              | 0.7552  |
| 天然グレープフレーバー          | n/a        | 0.30%      | 1.500              | 1.50    |
| グリセリン, USP           | 36.48%     | 15.00%     | 75.000             | 75.01   |
| プロピレン glycole, USP   | 28.50%     | 5.00%      | 25.000             | 25.11   |
| スクラロース, NF           | 1.10%      | 0.10%      | 0.500              | 0.5035  |
| メチルパラベン, NF          | 20%        | 0.15%      | 0.75               | 0.7513  |
| プロピルパラベン, NF         | 4%         | 0.05%      | 0.25               | 0.2501  |
| 精製水, USP             | n/a        | q.s.       | q.s.               | q.s.    |

## セレコキシブ懸濁液剤の安定性試験

表 5 に示す HPLC 法を用いてセレコキシブ経口懸濁液剤の安定性を評価した。セレコキシブ経口懸濁液剤 (pH 5) の溶解度を表 6 にまとめる。

10

20

30

40

50

【0043】

【表5】

表5: 安定性試験のためのHPLC法

|         |  |
|---------|--|
| 移動相     | 75% メタノール/25% 水                                |
| カラム温度   | 60°C   |
| カラム     | Luna 5μm Phenyl-Hexyl 250mm x 4.6 mm (USP L11) |
| 希釈剤     | 75% メタノール/25% 水                                |
| 流速      | 1.5 mL/分                                       |
| 注入体積    | 25μL   |
| 標準/試料濃度 | 0.05mg/mL                                      |
| 波長      | 250 nm   |

10

20

【0044】

【表6】

表6: セレコキシブ懸濁液剤のHPLC法溶解時間分析

| 配合物pH | 試料溶解時間に従ったHPLCによるセレコキシブ% <sup>1,2</sup> |      |      |
|-------|---|------|------|
|       | 20分                                     | 40分  | 60分  |
| pH 5  | 98.2                                    | 99.3 | 98.8 |

<sup>1</sup> 0.04M一塩基性リン酸ナトリウム(pH12)に溶解; 75 rpmのパドル

<sup>2</sup> HPLC条件は表6に示すとおり; ただし、希釈剤は0.04Mの一塩基性リン酸ナトリウムである

30

表4A~4Cからのセレコキシブ経口懸濁液剤の安定性を下記の表7にまとめる。

【0045】

【表7】

表7: セレコキシブ懸濁液剤についてのHPLC安定性試験結果

| pH | 初期 <sup>1</sup> | 40°C<br>1か月 <sup>1</sup> | 40°C<br>2か月 <sup>1</sup> | 40°C<br>3か月 <sup>2</sup> |
|----|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 3  | 99.3            | 94.6                     | 101.2                    | 95                       |
| 5  | 101.5           | 95.9                     | 106.0                    | 93.9                     |
| 7  | 99.1            | 103.3                    | 104.7                    | 91.8                     |

<sup>1</sup> 試料濃度0.05mg/mL; <sup>2</sup> 試料濃度0.5mg/mL

40

実施例4 - セレコキシブ経口懸濁液剤

## 4.1 懸濁液剤配合物

表8に示すセレコキシブ懸濁液剤(10mg/mL)を実施例5に記載した方法に従つて調製した。

【0046】

【表 8】

表 8: セレコキシブ経口懸濁液剤, 10 mg/mL

| 成分                                       | IIG限界   | %<br>(w/v) | 1 mL当たりの量         | 100 Lバッチ<br>当たりの量 |
|--|---------|------------|-------------------|-------------------|
| セレコキシブ, USP                              | n/a     | 1.0 %      | 10 mg             | 1.0 KG            |
| ケイ酸アルミニウムマグネシウム, NF                      | 2%      | 1.0 %      | 10 mg             | 1.0 Kg            |
| キサンタンガム, NF                              | 1.375%  | 0.25%      | 2.5 mg            | 0.25 Kg           |
| 無水クエン酸, USP                              | 0.7119% | 0.2%       | 2 mg              | 0.2 Kg            |
| 脱水クエン酸三ナトリウム, USP                        | 0.3807% | 0.05%      | 0.5 mg            | 0.05 Kg           |
| 天然グレープフレーバー (FONA code # 856.0172U)36.48 | n/a     | 0.3%       | 3 mg              | 0.3 Kg            |
| グリセリン, USP                               | 36.48%  | 15.0%      | 150 mg            | 15.0 Kg           |
| プロピレングリコール, USP                          | 28.5%   | 5.0%       | 50 mg             | 5.0 Kg            |
| スクラロース, NF                               | 1.1%    | 0.1%       | 1 mg              | 0.1 Kg            |
| メチルパラベン, NF                              | 20%     | 0.15%      | 1.5 mg            | 0.15 Kg           |
| プロピルパラベン, NF                             | 4%      | 0.05%      | 0.5 mg            | 0.05 Kg           |
| 精製水, USP                                 | n/a     | q.s.       | q.s. (おおよそ770 mg) | q.s.(おおよそ77.0 Kg) |

## 実施例 5 - セレコキシブ経口懸濁液剤の調製方法

## 5 . 1 懸濁液剤の調製方法 I

## 工程 1

- プロピレングリコール “PG” (15 Kg) およびグリセリン (5 Kg) を 10 ~ 15 ガロンのタンクに添加する
- 40 ~ 45 に加熱する
- メチルパラベン (0.15 Kg) を添加する
- プロピルパラベン (0.05 Kg) を添加する
- 十分に溶解するまで混合する
- ホットプレートの加熱を止める
- キサンタンガム (0.25 Kb) を添加する
- 十分に分散するまで混合する
- セレコキシブ (1 Kg) を添加する
- 十分に分散するまで混合する

## 工程 2

(前記の工程 1 と同時に実施してもよい)

- おおよそ 40 Kg の水を 100 L の主タンクに添加する
- スクラロース、クエン酸、クエン酸ナトリウム、およびグレープフレーバー (合計 0.65 Kg) を添加する
- 十分に溶解するまで混合する

## 工程 3

- PG / グリセリン / メチルパラベン / プロピルパラベン / キサンタンガム / セレコキシブ混合物を 10 ~ 15 ガロンのタンクから移し、全内容物を確実に移すためにすすぎ液を移す

- 主タンクの内容物の混合を開始する

## 工程 4

- おおよそ 20 ~ 25 Kg の水を 10 ~ 15 ガロンのタンクに添加する
- おおよそ 75 に加熱する

10

20

30

40

50

- ケイ酸アルミニウムマグネシウム ( 1 K g ) を添加する
- 75 で 45 分間混合する

## 工程 5

- ケイ酸アルミニウムマグネシウムスラリーを 100 L の主混合タンクへ移す
- 均一になるまで混合する

## 工程 6

- pH を測定する；必要であればクエン酸またはクエン酸ナトリウムで調整する
- 適量で混合物を 100 L にする
- 均一になるまで混合する
- 最終 pH を確認する

10

## 5.2 懸濁液剤の調製方法 II

## 工程 1

- プロピレングリコール “ PG ” ( 15 K g ) を 10 ~ 15 ガロンのタンク ( 容器 1 ) に添加する

- メチルパラベン ( 0.15 K g ) を添加する
- 十分に溶解するまで混合する
- プロピルパラベン ( 0.05 K g ) を添加する
- 十分に溶解するまで混合する
- グリセリン ( 5 K g ) を添加する
- 均一になるまで混合する
- ケイ酸アルミニウムマグネシウム ( 1 K g ) を添加する
- 十分に分散するまで混合する
- キサンタンガム ( 0.25 K b ) を添加する
- 十分に分散するまで混合する
- セレコキシブ ( 1 K g ) を添加する
- 良好に分散するまで混合する

20

## 工程 2

(前記の工程 1 と同時に実施してもよい)

- おおよそ 40 K g の水を 100 L の主タンク ( 容器 2 ) に添加する
- 混合しながら、容器 1 の内容物を容器 2 へ定量的に移す
- 激しい混合を開始する
- スクラロース、クエン酸、クエン酸ナトリウム、およびグレープフレーバー ( 合計 0.65 K g ) を添加する
- 十分に溶解するまで混合する

30

## 工程 3

- pH を測定する；必要であればクエン酸またはクエン酸ナトリウムで調整する
- 適量で混合物を 100 L にする
- 均一になるまで混合する
- 最終 pH を確認する

実施例 6 : セレコキシブ経口懸濁液剤 - 200 リットルバッチ

40

表 9 に記載するセレコキシブ経口懸濁液剤の 200 リットルバッチを調製した。

【 0047 】

## 【表9】

表 9: セレコキシブ経口懸濁液剤、ロット E0337

| 原料             | 量        | % (w/v) |
|----------------|----------|---------|
| 精製水 - 1回目の添加   | 80.00 kg | 40      |
| クエン酸           | 0.80 kg  | 0.4     |
| スクラロース         | 0.20 kg  | 0.1     |
| クエン酸ナトリウム・2水和物 | 2.2 kg   | 1.10    |
| プロピレンジリコール     | 10.00 kg | 5.00    |
| メチルパラベン        | 0.30 kg  | 0.15    |
| プロピルパラベン       | 0.10 kg  | 0.05    |
| グリセリン          | 30.00 kg | 15.00   |
| キサンタンガム        | 0.50 kg  | 0.25    |
| セレコキシブ         | 2.00 kg  | 1.00    |
| グレープフレーバー      | 0.6 kg   | 0.30    |
| 精製水 - 適量を添加    | 200 L    | q.s.    |

10

20

30

40

40

50

セレコキシブ経口懸濁液剤の 200 リットルバッチ (ロット E 0 3 3 7 ) の調製方法

工程 1 : 1 . 小型タンクに水を添加し、攪拌を開始する。 2 . クエン酸を添加し、完全に溶解するまで混合する。 3 . スクラロースを添加し、完全に溶解するまで混合する。 4 . クエン酸ナトリウム・2水和物を添加し、完全に溶解するまで混合する。

## 【0048】

工程 2 : 1 . もうひとつのタンク (F a b y タンク) の風袋を秤量し、工程 1 からの溶液を F a b y タンクへ移す

工程 3 : 1 . 小型タンクにプロピレンジリコールを添加し、攪拌を開始する。 2 . メチルパラベンを添加し、完全に溶解するまで混合する。 3 . プロピルパラベンを添加し、完全に溶解するまで混合する。

## 【0049】

工程 4 : グリセリンを工程 3 の溶液に添加し、少なくとも 10 分間混合する

工程 5 : 工程 4 からの溶液にキサンタンガムを添加し、その間、完全に分散するまで激しい攪拌を維持する

工程 6 : 工程 5 からの溶液にセレコキシブを添加し、完全に分散するまで混合する

工程 7 : F a b y タンク内で、攪拌を開始し、工程 6 からの溶液を徐々に移す。再循環しながら少なくとも 15 分間、混合する。約 2 リットルの精製水でタンクをすぎ、ペールへ移す

工程 8 : 工程 7 からの溶液にグレープフレーバーを添加し、完全に分散するまで少なくとも 15 分間、混合する

工程 9 : pH を測定し、10% w / w NaOH または 10% HCl 溶液で 4 . 9 ~ 5 . 1 の pH に調整する；それぞれの添加後、5 分間

工程 10 : 適量の精製水で 200 L にし、少なくとも 60 分間、混合する

工程 11 : 試料を採取し、pH を測定する (目標 = 5 . 0 ± 0 . 2 )。

【 0 0 5 0 】

## 参考文献

1. Agrawal et al., IJPSR, 2012; Vol. 3(7):2325-2336.
2. Donnelly et al., Can J HospPharm 2009;62(6):464-468

【 図 1 】

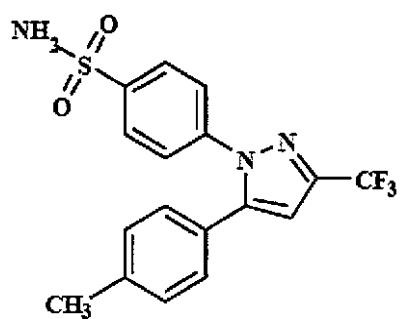


Figure 1

## 【国際調査報告】

PCT/US2016/033937 01.09.2016

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT   |   | International application No.<br>PCT/US16/33937 |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
|---|---|---|--|---|-----------------------|---|---|-----------|---|---|-----------|---|---|-------|---|--|--------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - A61K 9/08, 31/415, 47/10, 47/30; C07D 231/12 (2016.01)<br>CPC - A61K 9/08, 31/40, 31/415, 47/10, 47/30; C07D 231/12<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |   |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC (8) - A61K 9/08, 31/40, 31/415, 47/10, 47/14, 47/30, 47/34; C07D 231/12 (2016.01);<br>CPC - A61K 9/08, 31/40, 31/415, 47/10, 47/30, 47/34; C07D 231/12; USPC - 514/258, 406   |   |   |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |   |   |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, Other Countries (INPADOC), RU, AT, CH, TH, BR, PH); EBSCO; Google/Google Scholar; PubMed; celecoxib, celebrex, co-solvent, liquid, formulation, suspension, solution, polyethylene glycol 400, castor oil, water, manufacture, cox-2 inhibitor, propylene glycol, glycerin, propylparaben, methylparaben, xanthan gum  |   |   |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category*</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 2002/0026238 A1 (KARIM, A et al.) 7 March 2002; paragraphs [0012], [0028], [0041], [0090]-[0096], [0121], [0129]</td> <td>1-5, 9-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>(DONNELLY, RF et al.) Stability of Celecoxib Oral Suspension. Canadian Journal of Hospital Pharmacy. 2009. vol.62, no.6, page 464, abstract, methods; page 465, first column, second-third paragraphs, second column, first paragraph</td> <td>1-5, 9-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2005/0112197 A1 (GAO, P et al.) 26 May 2005; paragraphs [0052]-[0053], [0063], [0069], [0128], [0170], [0204]; table 3</td> <td>4, 11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2006/0148877 A1 (BERNSTEIN, S et al.) 6 July 2006; paragraphs [0005]-[0006], [0009]-[0010], [0012], [0014], [0022], [0027], [0033], [0034]; table 2</td> <td>12, 15</td> </tr> </tbody> </table>  |   |   | Category*                                | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. | Y   | US 2002/0026238 A1 (KARIM, A et al.) 7 March 2002; paragraphs [0012], [0028], [0041], [0090]-[0096], [0121], [0129] | 1-5, 9-15 | Y | (DONNELLY, RF et al.) Stability of Celecoxib Oral Suspension. Canadian Journal of Hospital Pharmacy. 2009. vol.62, no.6, page 464, abstract, methods; page 465, first column, second-third paragraphs, second column, first paragraph | 1-5, 9-15 | Y | US 2005/0112197 A1 (GAO, P et al.) 26 May 2005; paragraphs [0052]-[0053], [0063], [0069], [0128], [0170], [0204]; table 3 | 4, 11 | Y | US 2006/0148877 A1 (BERNSTEIN, S et al.) 6 July 2006; paragraphs [0005]-[0006], [0009]-[0010], [0012], [0014], [0022], [0027], [0033], [0034]; table 2 | 12, 15 |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.                           |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| Y   | US 2002/0026238 A1 (KARIM, A et al.) 7 March 2002; paragraphs [0012], [0028], [0041], [0090]-[0096], [0121], [0129]   | 1-5, 9-15                                       |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| Y   | (DONNELLY, RF et al.) Stability of Celecoxib Oral Suspension. Canadian Journal of Hospital Pharmacy. 2009. vol.62, no.6, page 464, abstract, methods; page 465, first column, second-third paragraphs, second column, first paragraph   | 1-5, 9-15                                       |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| Y   | US 2005/0112197 A1 (GAO, P et al.) 26 May 2005; paragraphs [0052]-[0053], [0063], [0069], [0128], [0170], [0204]; table 3   | 4, 11   |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| Y   | US 2006/0148877 A1 (BERNSTEIN, S et al.) 6 July 2006; paragraphs [0005]-[0006], [0009]-[0010], [0012], [0014], [0022], [0027], [0033], [0034]; table 2  | 12, 15  |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.   |   |   |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">* Special categories of cited documents:</td> <td style="width: 70%;">           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br/>           "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br/>           "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br/>           "U" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or which is of special reason (as specified)<br/>           "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br/>           "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> </tr> <tr> <td></td> <td>           "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br/>           "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br/>           "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table> |   |   | * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"U" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or which is of special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |                       | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| * Special categories of cited documents:  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"U" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or which is of special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |   |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
|   | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family   |   |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>24 July 2016 (24.07.2016)  | Date of mailing of the international search report<br><br>01 SEP 2016   |   |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300   | Authorized officer<br>Shane Thomas<br><small>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br/>PCT OSP: 571-272-7774</small>   |   |  |   |                       |   |   |           |   |   |           |   |   |       |   |  |        |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.  | F I       | テーマコード(参考)    |
|---------------|-----------|---------------|
| A 6 1 K 47/10 | (2006.01) | A 6 1 K 9/10  |
| A 6 1 K 47/14 | (2006.01) | A 6 1 K 47/10 |
| A 6 1 K 47/36 | (2006.01) | A 6 1 K 47/14 |
| A 6 1 K 47/44 | (2017.01) | A 6 1 K 47/36 |
| A 6 1 K 47/02 | (2006.01) | A 6 1 K 47/44 |
| A 6 1 K 47/12 | (2006.01) | A 6 1 K 47/02 |
| A 6 1 K 47/26 | (2006.01) | A 6 1 K 47/12 |
|               |           | A 6 1 K 47/26 |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100203769

弁理士 大沢 勇久

(72)発明者 キール, ジェフリー・スコット

アメリカ合衆国ジョージア州30504, ゲインズビル, ノーブル・ファー・トレース 3338

(72)発明者 ブライアント, トーマス・ジェフリー

アメリカ合衆国ジョージア州30680, ウィンダー, セント・アイヴス・クロッシング 68

(72)発明者 ルバースル, リチャード・ゲラルド

アメリカ合衆国ジョージア州30556, オークウッド, クロフォード・オ克斯・ドライブ 4  
773

(72)発明者 トーマス, ヒュー・グレッグ

アメリカ合衆国ジョージア州30117, キャロルトン, ベセスタ・チャーチ・ロード 700

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA16 BB01 CC09 DD07E DD08E DD09E DD23Z DD26 DD27

DD30Z DD37E DD38E DD43Z DD44E DD45 DD46E DD67T EE23E EE30

EE49E EE53E EE58T FF36

4C086 AA01 BC36 MA03 MA05 MA17 MA23 MA52 NA10 ZA21 ZA96

ZB11 ZB15