(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2008-518914

(P2008-518914A)

(43)公表日　平成20年6月5日(2008.6.5)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/167	(2006.01)	A61K	31/167	4C076
A61K 31/522	(2006.01)	A61K	31/522	4C086
A61K 31/616	(2006.01)	A61K	31/616	4C206
A61K 47/02	(2006.01)	A61K	47/02	
A61K 9/20	(2006.01)	A61K	9/20	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 20 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-539060 (P2007-539060)
(86)(22)出願日　平成17年10月26日 (2005.10.26)
(85)翻訳文提出日　平成19年6月26日 (2007.6.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2005/038507
(87)国際公開番号　WO2006/049978
(87)国際公開日　平成18年5月11日 (2006.5.11)
(31)優先権主張番号　60/622,812
(32)優先日　平成16年10月28日 (2004.10.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アセトアミノフェン、カフェインおよび所望によりアスピリンを、吸収を増強するためのアルカリ性物質と共に含む組成物

(57)【要約】
鎮痛／解熱有効量のアセトアミノフェン、カフェインおよび、所望により、アスピリンを含む第一鎮痛／解熱組成物の活性発現が、該第一組成物に、鎮痛／解熱活性発症を速める量の少なくとも１種のアルカリ性物質を包含させ、それにより第二組成物を産生することにより、速くなる。該アルカリ性物質を含む該第二組成物は、該第一組成物と生物学的同等性であるが、該第一組成物よりも鎮痛／解熱活性の発現が速い。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
鎮痛／解熱有効量のアセトアミノフェン、カフェインおよび所望によりアスピリンを含む第一鎮痛／解熱組成物の活性発現を速くする方法であって、該第一組成物に、鎮痛／解熱活性発現を速める量の少なくとも１種のアルカリ性物質を包含させ、それにより第二組成物を製造する工程を含む(該アルカリ性物質を含む該第二組成物は、該第一組成物と生物学的に同等であるが、該第一組成物よりも鎮痛／解熱活性の発現が速い)、方法。
【請求項２】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウムである、請求項１記載の方法。
【請求項３】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウムおよび水酸化マグネシウムの混合物である、請求項１記載の方法。
【請求項４】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよび酸化マグネシウムの混合物である、請求項１記載の方法。
【請求項５】
鎮痛／解熱有効量のアスピリン、アセトアミノフェンおよびカフェインを含む第一鎮痛／解熱組成物の活性発現を速くする方法であって、該第一組成物に、鎮痛／解熱活性発症を速める量の少なくとも１種のアルカリ性物質を包含させ、それにより第二組成物を製造する工程を含む(該アルカリ性物質を含む該第二組成物は、該第一組成物と生物学的に同等であるが、該第一組成物よりも鎮痛／解熱活性の発現が速い)、方法。
【請求項６】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウムである、請求項５記載の方法。
【請求項７】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウムおよび水酸化マグネシウムの混合物である、請求項５記載の方法。
【請求項８】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよび酸化マグネシウムの混合物である、請求項５記載の方法。
【請求項９】
鎮痛／解熱有効量のアセトアミノフェンおよびカフェインならびに所望によりアスピリンと、鎮痛／解熱活性の鎮痛／解熱発現を速める量の少なくとも１種のアルカリ性物質を含む、鎮痛／解熱組成物。
【請求項１０】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウムである、請求項９記載の組成物。
【請求項１１】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウムおよび水酸化マグネシウムの混合物である、請求項９記載の組成物。
【請求項１２】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよび酸化マグネシウムの混合物である、請求項９記載の組成物。
【請求項１３】
鎮痛／解熱有効量のアスピリン、アセトアミノフェンおよびカフェインと、鎮痛／解熱活性の鎮痛／解熱発現を速める量の少なくとも１種のアルカリ性物質を含む、鎮痛／解熱組成物。
【請求項１４】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウムである、請求項１３記載の組成物。
【請求項１５】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウムおよび水酸化マグネシウムの混合物である、請求項１３記載の組成物。

【請求項１６】
該アルカリ性物質が炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよび酸化マグネシウムの混合物である、請求項１３記載の組成物。
【請求項１７】
アスピリン、アセトアミノフェン、カフェイン、炭酸カルシウム、クエン酸、リン酸ナトリウム、およびデンプンからなる鎮痛／解熱組成物であって、その中に含まれるアスピリンおよびアセトアミノフェンの吸収が増強され、かつ鎮痛／解熱活性の発現が速い、組成物。
【請求項１８】
水酸化マグネシウムをさらに含む、請求項１７記載の鎮痛／解熱組成物。
【請求項１９】
２５０mgのアスピリン、２５０mgのアセトアミノフェン、６５mgのカフェイン、４３mgの炭酸カルシウム、７５mgの水酸化マグネシウム、５mgのクエン酸、および５mgのリン酸ナトリウムを含む、請求項１８記載の鎮痛／解熱組成物。
【請求項２０】
約２５mg～約２ｇのアセトアミノフェン、約５mg～約５００mgのカフェインおよび約２５mg～約２.５ｇの少なくとも１種のアルカリ性物質を含む、鎮痛／解熱単位投与形態。
【請求項２１】
約２５mg～約２.５ｇのアスピリンをさらに含む、請求項２０記載の単位投与形態。
【請求項２２】
約１００mg～約１ｇのアセトアミノフェン、約１５mg～約２５０mgのカフェインおよび約５０mg～約１ｇの少なくとも１種のアルカリ性物質を含む、鎮痛／解熱単位投与形態。
【請求項２３】
約８１mg～約１ｇのアスピリンをさらに含む、請求項２２記載の単位投与形態。
【請求項２４】
約１５０mg～約５００mgのアセトアミノフェン、約３０mg～約１５０mgのカフェインおよび約７５mg～約５００mgの少なくとも１種のアルカリ性物質を含む、鎮痛／解熱単位投与形態。
【請求項２５】
約１５０mg～約５００mgのアスピリンをさらに含む、請求項２４記載の単位投与形態。
【請求項２６】
約２５０mgのアセトアミノフェン、約６５mgのカフェインおよび約１００mg～約３００mgの少なくとも１種のアルカリ性物質を含む、鎮痛／解熱単位投与形態。
【請求項２７】
約２５０mgのアスピリンをさらに含む、請求項２６記載の単位投与形態。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
背景技術
アスピリンおよびアセトアミノフェン(各々パラセタモールおよびＡＰＡＰとも呼ぶ)は既知の解熱鎮痛剤である。それらはしばしばカフェインと共に使用される。
【背景技術】
【０００２】
アルカリ性物質とアスピリンを胃に同時に送達するために製剤された緩衝剤含有(buffered)アスピリン製品は、当分野で既知である。該アルカリ性物質をアスピリンと併用し、胃内容物の酸度を下げ、アスピリンと反応させてその可溶性塩を形成させる。
【０００３】
アルカリ性物質(複数もある)およびアスピリンをそれぞれ含む錠剤の併用においては、アルカリ性物質(複数もある)とアスピリンを分けるのが慣例である。これを達成するための一つの方法は、アルカリ性物質(複数もある)が一つの層に含まれ、アスピリンが他の層

に含まれる多層錠剤の製剤である。

【０００４】

米国特許４,６６４,９１５('９１５特許)は、多層圧縮錠剤において、この錠剤がクエン酸および一塩基リン酸ナトリウムをアルカリ性層の一部として含むとき、アルカリ性物質と胃の酸内容物の反応速度が増加し得ることを開示する。'９１５特許の請求項１に明示されている通り、該アルカリ性成分は炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、マグネシウム－オキシ成分およびこれらの混合物から成る群から選択される。該マグネシウム－オキシ成分は、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、およびこれらの組合せから成る群から選択される。

【０００５】

Grattan et al., “A five way crossover human volunteer study to compare the pharmacokinetics of paracetamol following oral administration of two commercially available paracetamol tablets and three development tablets containing paracetamol in combination with sodium bicarbonate or calcium bicarbonate”、Eur. J. Pharm Biopharm. 2000, 43 (3), 225-229は、一団の１５名の絶食したボランティアにおいて、パラセタモールが、６３０mgの重炭酸ナトリウムを含む錠剤で、従来のパラセタモール錠剤よりも速く吸収されたと報告している。

【０００６】

Rostami-Hodjegan et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 28 (5), 523-531 (2002)は、従来の錠剤と比較して、満腹時および絶食時状態両方の短いt_{max}および絶食時状態の高いC_{max}により示される通り、パラセタモールが、重炭酸ナトリウムを含む錠剤からより速く吸収されると報告している。この２種の製剤は、曲線下面積(ＡＵＣ)に関して生物学的に同等であると考えられた。ＡＵＣにより示される通り、食事は、いずれの製剤についても吸収の程度に影響しなかった。しかしながら、より長いT_{max}およびC_{max}により示される通り、食事は両製剤からの吸収の速度を減少させた。

【０００７】

Rostami-Hodjeganらは、パラセタモール血漿濃度が増加する速度は、急性(レーザー誘発)疼痛の軽減に重要であると仮定したNeilsen et al., “Analgesic Efficacy of Immediate and Sustained Paracetamol and Plasma Concentration of Paracetamol, Double Blind, Placebo Controlled Evaluation Using Painful Laser Stimulation”, Eur. J. Clin. Pharmacol. 1992, 42, 261-264らの研究も言及している。

【０００８】

Rostami-Hodjeganらはまた、パラセタモールの急速な投与のみが、該薬剤が中枢神経系への効率的到達を誘導し、顕著な鎮痛効果を引き起こすのに十分な高いピーク時の血漿濃度を引き起こすと結論付けたLuthy et al., “The Analgesic Effect of Paracetamol Depends on Its Method of Administration” Scweiz. Med. Wochenschr. 1993, 123 (50/II), 406も研究している。

【０００９】

関連文献のレビュー後、Rostami-Hodjeganらは、パラセタモール／重炭酸ナトリウム錠剤からのパラセタモール吸収の速い速度が、鎮痛活性の速い発現およびおそらくより高い最高鎮痛効果の臨床的利益をもたらす可能性があると考えた。

【００１０】

Nayak et al., Journal of Pharmaco Kinetics and Biopharmaceutics (1997) 5 (6), 597-613は、種々の緩衝剤含有アスピリン錠剤製剤のインビトロ溶解プロファイル、インビトロおよびインビボ緩衝特性、および単回投与のバイオアベイラビリティを試験している。マグネシウムおよびアルミニウムの水酸化物または炭酸マグネシウムおよびグリシン酸アルミニウムのような緩衝剤は、緩衝剤非含有錠剤製剤と比較して、固体投与形態からのアスピリン溶解の速度を有意に増加することが判明した。アスピリン吸収の程度は全製剤で同等であった；しかしながら、緩衝剤含有製剤での速い溶解速度(ｔ５０およびｔ９０)は、緩衝剤非含有製剤で得られるものと比較して、サリチル酸塩濃度のより速く、か

つより高いピークをもたらした。

【００１１】

Grattan et al., European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (2000 May), 49 (3), 225-9は、２種の市販のパラセタモール錠剤と、パラセタモールを重炭酸ナトリウムまたは炭酸カルシウムと共に含む３種の開発中の錠剤の経口投与後のパラセタモールの薬物動態学を比較するための５方向クロスオーバー・ヒト・ボランティア治験を行った。結果は、パラセタモール錠剤への６３０mgの重炭酸ナトリウムの添加が、従来のパラセタモール錠剤および可溶性パラセタモール錠剤と比較して、パラセタモールの吸収速度を高めることが証明された。パラセタモール錠剤への４００mgの重炭酸ナトリウムの添加は、従来のパラセタモール錠剤と比較してパラセタモールの吸収速度を高めるが、可溶性パラセタモール錠剤と比較して、吸収速度に差異はなかった。Grattanらは、従来のパラセタモール錠剤と比較して、パラセタモール錠剤への３７５mgの炭酸カルシウムの添加は、吸収動力学に影響しないと報告している。Grattanらは、重炭酸ナトリウム製剤で観察される速い吸収は、胃内容物排泄速度が高まり、吸収が起こる場所である小腸へのパラセタモールの速い移動に至る結果であると仮説設定している。

【００１２】

従来のパラセタモール錠剤と比較して、カルシウム塩、例えば、炭酸カルシウムのパラセタモール錠剤への添加が吸収動力学に影響しないため、当業者はカルシウム塩の使用から離れるであろう。当業者は、その代わりにパラセタモール錠剤のパラセタモールの吸収速度を高めるためにナトリウム塩を用いるであろう。

【００１３】

Kelly et al., Pharmaceutical Research (2003), 20 (10), 1668-1673は、新規のおよび従来のパラセタモール製剤投与後の崩解速度、胃内容物排泄速度および薬剤吸収速度を比較している。Kellyらは、“新規錠剤[パラセタモールおよび重炭酸ナトリウムの組合せ]の速い崩解速度および胃内容物排泄速度の組合せが、このような錠剤からのパラセタモールのより速い吸収速度を担う”と結論付けている。

【００１４】

Sterbenz et al.、ＧＢ２１０３０８７Ａは、ＡＰＡＰが、それを投与した対象において、摂取してから最高血漿濃度に到達するまでの時間(t_{max})で測定して、血流へのＡＰＡＰの吸収速度は、ＡＰＡＰと約６０mg～約１２００mg、好ましくは約４００mg～約１０００mg、最適には約４５０mg～８８０mgの制酸剤との併用投与により増加できると記載している。使用する制酸剤の量は、そのミリグラム当量重量に依存する。Sterbenzらは、４ｇの炭酸カルシウムを１ｇのＡＰＡＰと共に投与したとき、t_{max}で測定して吸収速度の有意な低下があることを発見したWojcicki et al., Zbl. Pharm. 118 (1979) Vol. 2-3を引用している。ＡＰＡＰ単独のt_{max}は１.４時間であった。炭酸カルシウムのt_{max}は１.９時間であった。換言すると、ＡＰＡＰの血漿濃度が最高に達するまでの時間が、ＡＰＡＰを単独で投与したときよりも炭酸カルシウムと併用したときに１／２時間長くなった。Sterbenzらは、ＡＰＡＰを、それらの発明に記載のレベルの制酸剤と共に投与したとき、Wojcicki et al.の教示とは逆に、ＡＰＡＰを制酸剤無しで投与したときと比べて、ＡＰＡＰおよび制酸剤を併用したときにt_{max}値が低いと述べている。

【発明の開示】

【００１５】

発明の要約

Bristol-Myers Squibb Companyは、EXCEDRIN MIGRAINE(食品医薬品局承認新薬)、EXCEDRIN EXTRA STRENGHおよびEXCEDRIN TENSION HEADACHEを含むEXCEDRINを市販している。EXCEDRIN MIGRAINE錠剤はアスピリン、アセトアミノフェンおよびカフェインを含む。本発明者らは、代表的錠剤、例えば、EXCEDRIN MIGRAINE錠剤に含まれる鎮痛剤の吸収の増加が、該錠剤により引き起こされる鎮痛／解熱効果の速い発現（on-set）を引き起こすと仮説設定した。

【００１６】

一つの態様において、本発明は、その中に含まれる鎮痛／解熱活性剤(複数もある)の吸収が増強されたおよび鎮痛／解熱活性の発現が速い、安定な鎮痛／解熱投与形態、例えば錠剤またはカプレットを製造する。

【００１７】

さらなる態様において、本発明は、代表的錠剤、例えばEXCEDRIN MIGRAINE錠剤との生物学的同等性を維持しながら、その中に含まれる鎮痛／解熱活性剤(複数もある)の吸収が増強されたおよび鎮痛／解熱活性の発現が速い、安定な鎮痛／解熱投与形態、例えば錠剤またはカプレットを製造する。

【００１８】

本発明の他の態様において、改善されたアスピリン、アセトアミノフェンおよびカフェイン含有投与形態が製剤され、それはＦＤＡが認可した錠剤、例えば、XCEDRIN MIGRAINE錠剤と比較して鎮痛／解熱活性剤の速い吸収を可能にし、同時にＦＤＡが認可した錠剤と同等のピーク血中濃度(C_{max})およびＡＵＣパラメータを維持し、それにより、患者のより速い軽減を可能にする改善されたより速く作用する製品を得た。

【００１９】

本発明者らは、驚くべきことに、アスピリン、アセトアミノフェン、およびアスピリンおよび／またはアセトアミノフェンとカフェインの組合せのような鎮痛／解熱活性剤を含む製剤への、緩衝剤／アルカリ性種、例えば、炭酸塩、重炭酸塩またはそれらの混合物と、所望により薬学的に許容されるマグネシウム塩の包含が、鎮痛／解熱活性剤がより速く吸収され、鎮痛／解熱効果の発現が速まるように、溶解速度を増強し、胃内容物排泄時間を加速し、そしておそらく胃腸管を刺激することを発見した。

【００２０】

発明の詳細な記載

本発明の組成物は、(ｉ)鎮痛有効量のアセトアミノフェン、カフェインおよび、所望により、アスピリンを含む鎮痛／解熱組成物および(ii)少なくとも１種の薬学的に許容されるアルカリ性物質(該アルカリ性物質は、アルカリ性物質を含まない類似の単位投与形態と比較して、該単位投与形態投与後に、疼痛軽減または解熱効果を必要とする対象においてアスピリン、アセトアミノフェンおよび／またはカフェインの吸収の吸収を増強し、かつ鎮痛／解熱効果のより速い発現に有効な量で存在する)を含む、単位投与形態を提供する。

【００２１】

本発明の単位投与形態は：

(ｉ)一つの態様において、約２５mg～約２．０ｇのアセトアミノフェン、約５mg～約５００mgのカフェイン、約２５mg～約２．５ｇの少なくとも１種のアルカリ性物質および所望により、約２５mg～約２．５ｇのアスピリン；

(ii)他の態様において、約１００mg～約１ｇのアセトアミノフェン、約１５mg～約２５０mgのカフェイン、約５０mg～約１ｇの少なくとも１種のアルカリ性物質および所望により、約８１mg～約１ｇのアスピリン；

(iii)さらに別の態様において、約１５０mg～約５００mgのアセトアミノフェン、約３０mg～約１５０mgのカフェイン、約７５mg～約５００mgの少なくとも１種のアルカリ性物質および所望により、約１５０mg～約５００mgのアスピリン；および

(iv)さらなる態様において、約２５０mgのアセトアミノフェン、約６５mgのカフェイン、約１００mg～約３００mgの少なくとも１種のアルカリ性物質および所望により約２５０mgのアスピリン

を含む。

【００２２】

用い得るアルカリ性物質の例は、一般的に胃酸を中和するために用いられる制酸剤または制酸剤の混合物、例えば炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、水酸化アルミニウム、アルミニウムオキシド、マグネシウムオキシド、水酸化マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、グリシン酸アルミニウム、ジ

ヒドロキシアルミニウム酢酸またはこれらの任意の混合物を含み得るが、これらに限定されない。

【００２３】

一つの態様において、該アルカリ性物質は、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、マグネシウムオキシド、およびこれらの混合物から選択される。

【００２４】

他の態様において、該アルカリ性物質は、炭酸カルシウムまたは炭酸カルシウムおよび水酸化マグネシウムの混合物である。

【００２５】

さらに別の態様において、該アルカリ性物質は、炭酸カルシウムおよび水酸化マグネシウムの混合物である。

【００２６】

本発明の単位投与形態はカプセル(その中で、アルカリ性物質(複数もある)は組成物中の酸性鎮痛／解熱成分(複数もある)との反応が妨げられている)、錠剤またはカプレットであり得る。

【００２７】

本発明の単位投与形態はまた粉末(起沸性粉末であってもよい)でもあり得るし、それは、酸性鎮痛／解熱成分(複数もある)とアルカリ性物質(複数もある)を分けるために、例えば二個の小袋中に包装され得る。

【００２８】

該アルカリ性物質(複数もある)は、１個の錠剤またはカプレットに含まれてよく、そして酸性鎮痛／解熱成分(複数もある)は別の錠剤またはカプレットに含まれてよい。一般にヒトである対象は、各錠剤またはカプレットの１個ずつを同時にまたは連続的に摂取することを指示される。

【００２９】

一つの態様において、該投与形態は錠剤またはカプレットである。他の態様において、該投与形態は多層錠剤またはカプレットである。さらに別の態様において、該投与形態は二層錠剤またはカプレットである。

【００３０】

組成物の酸性鎮痛／解熱成分(複数もある)と該アルカリ性物質(複数もある)との相互作用を避けるための他の手段は、酸性鎮痛／解熱成分(複数もある)をカプセルに入れ、そのカプセルを、該アルカリ性物質(複数もある)を含む他のカプセルに入れることによる。あるいは、該アルカリ性物質(複数もある)をカプセルに入れ、そのカプセルを、酸性鎮痛／解熱成分(複数もある)を含む他のカプセルに入れてもよい。カフェインは内側または外側のカプセルのいずれかに存在でき、または両方のカプセルに分配できる。他のカプセル中のカプセルの代わりに、該投与形態は、カプセル中の錠剤または他の錠剤中に圧縮された錠剤であり得る。

【００３１】

組成物の酸性鎮痛／解熱成分(複数もある)と該アルカリ性物質(複数もある)との相互作用を避けるためのさらに別の手段は、それらの相互作用を防止する物理的バリアを作るための、該アルカリ性物質(複数もある)、酸性鎮痛／解熱成分(複数もある)または両方のコーティングによる。

【００３２】

アスピリンおよびアセトアミノフェンは、安定性の理由のために該アルカリ性物質(複数もある)から物理的に離したままにする。故に、さらなる態様において、アスピリンおよびアセトアミノフェンは、多層錠剤またはカプレットの一つの層中に製剤し、そして該アルカリ性物質(複数もある)を、多層錠剤またはカプレットの他の層中に製剤する。カフェインはいずれかの層に製剤するか、両方の層に分配し得る。

【００３３】

本発明の錠剤またはカプレット投与形態の製造に用いる組成物は、このような製剤にお

いて典型的に用いられる他の物質、例えば、デンプン、デキストロース、スクロースまたは他のサッカライド、ソルビトール、マンニトール(manitol)、イソマリトール(iso-malitol)または他の圧縮性糖アルコール、またはこれらの混合物のような賦形剤を含み得る。

【００３４】

一つの態様において、本発明の組成物はまたクエン酸、リン酸ナトリウムおよびデンプンを含む。

【００３５】

本発明を、ここで、下記の実施例および図を参照して詳細に記載し、ここで：

図１は、実施例１－４についての時間の関数としての血漿サリチル酸濃度のグラフであり；

図２は、実施例１－４についての時間の関数としての血漿アセトアミノフェン濃度であり；

図３は、実施例１－４の組成物についての、各時点でのサリチル酸の不連続(truncated)ＡＵＣ値を示す棒グラフであり；および

図３は、実施例１－４の組成物についての、各時点でのアセトアミノフェンの不連続ＡＵＣ値を示す棒グラフである。

【００３６】

本発明の組成物、およびそこかの単位投与形態製剤は、当業者に既知の薬剤処理技術の手段により製造できる。アセトアミノフェン、カフェインおよび、存在するとき、アスピリンは、乾式混合／直接圧縮法の手段により錠剤またはカプレットに製剤できる。該アルカリ性物質(複数もある)は錠剤／カプレットに乾式混合／直接圧縮法または湿式造粒法のいずれかの手段により製剤できる。

【００３７】

アセトアミノフェン、カフェイン、アスピリン(存在するとき)、該アルカリ性物質(複数もある)および／または賦形剤の望まない相互作用を避けるために、該単位投与形態は、例えば、一層、二層または三層錠剤／カプレットとして製剤できる。

【００３８】

一つの態様において、湿式造粒法は撹拌機または造粒機、例えば、遊星撹拌機、高剪断造粒機または流動床造粒機を使用して、利用できる。種々の処理技術は、当業者には容易に知るか、容易に確認できる異なる処方の組成物および／または異なる処理パラメータを必要とする。

【００３９】

他の態様において、乾式混合法を用い得る。この態様において、Ｖ字型ブレンダー(補助桿(intensifier bar)を有してもよい)、ダブルーコン(double-con)ブレンダー、シグマ刃撹拌機、およびToteブレンダーのような混合装置を使用できる。

【００４０】

下記の態様は、本発明の錠剤／カプレット単位投与形態の製造に用いる方法の説明のために提供する。

【００４１】

湿式造粒および高剪断造粒機を用いる態様において、冷水をスターラーを備えた二重ケトルに入れる。コーンデンプンを冷水に分散させ、得られた分散を８８－９２℃の範囲で撹拌しながら加熱し、デンプンペーストを得る。得られたデンプンペーストを４５－５０℃の温度まで冷却する。別のＰＭＡ　３００高剪断造粒機中、アルカリ性物質(複数もある)およびカフェインを、高い位置のチョッパーで、３分、１５０RPMで撹拌する。この時間の後、チョッパーをオフにし、デンプンペーストを、約１０分の期間にわたり、ＰＭＡ　３００高剪断造粒機中この全混合物に徐々に添加する。得られた湿式造粒を、丸刃を使用して５００Ｑ篩を備えたComilを篩過させる。篩った湿式造粒を、次いで、７０℃の入口空気および１２００CFMの空気容量に設定したGlatt流動床乾燥機で、製品温度が約４２°－４６℃に到達し、Mettler(プログラム３、温度１０５℃、～５ｇのサンプルを使用)またはComputrac Moisture Balanceの助けを借りて決定して、１.２－２.５％の水分含量

に到達するまで乾燥させる。上記の温度および水分含量に到達したら、この乾燥した顆粒をComil(篩０７５Ｒおよび丸刃を備える)の助けを借りて挽く。この時間の後、この挽いた顆粒を１０メッシュ篩を通して、Toteブレンダー(またはＶ字型ブレンダー)に入れ、賦形剤と共に5分混合する。この時間の最後に、滑剤を３０メッシュ篩を通してブレンダーに入れ、得られる混合物を3分撹拌して、所望の製品を製造する。

【００４２】

他の態様において、流動床造粒機を下記の通り使用する：

Glatt流動床造粒機のチャンバーを、入口空気温度を０℃におよび空気フラップ(air flap)を３０－３５％に設定することにより７０℃に予熱する。上記温度で、一度、カフェインおよびアルカリ性物質(複数もある)の混合物をGlattボウルに入れ、次いで、粉末混合物を加熱しながら、デンプンペーストを該混合物に１３０－１８０ｇ／分の速度で噴霧する。造粒工程を、定期的に粘稠度について確認し、噴霧速度および入口空気温度を必要に応じて調節して、良好な顆粒の製造を確実にする。得られる顆粒を上記の方法で乾燥させ、次いで９００rpmの速度で、篩番号０９４Ｒを備えたComilの助けを借りて挽く。挽いた乾燥顆粒を、次いで2立方フートToteブレンダーに入れ、滑剤(３０番メッシュを通して予め篩った)を、該ブレンダーに入れる。得られ混合物を、５分、２４rpmで混合し、所望の製品を得る。

【００４３】

他の態様において、乾式混合法を下記の通り使用する：

(ｉ)カフェイン、アルカリ性物質(複数もある)および賦形剤を、5立方フートToteブレンダーに連続的に入れ、２０分混合する。この時間の後、滑剤を３０番メッシュを通して篩い、該ブレンダーに入れる。得られた混合物を、５分、１２rpmで混合し、カフェイン／アルカリ性物質(複数もある)混合物を得る。

(ii)アセトアミノフェン、アスピリンおよび賦形を、別々の5立方フートToteブレンダーに入れ、２０分混合する。滑剤を上記(ｉ)に記載の方法で添加し、得られた混合物を、５分、１２rpmで混合して、アセトアミノフェン／アスピリン混合物を得る。

【００４４】

カプレット(または錠剤)を、上記の(ｉ)および(ii)で製造した混合物を使用して、下記の通り産生する：

アセトアミノフェン／アスピリン混合物を、０.２９０”×０.７２５”カプレット型の型押し(または錠剤が望まれるとき、適当な錠剤型の型抜き)に適合させた二層Kikusui打錠機(tablet press)の一方のホッパーに入れる。カフェイン／アルカリ性物質(複数もある)混合物を他方のホッパーに入れる。一つの態様において、カプレット(または錠剤)は、下記明細に従い産生する：

【表１】

	目標	処理限界
重量(mg)	７７７.２mg	７５７.２－７９７.２mg
硬度(SCU)	１６SCU	１４－１８SCU
厚さ(インチ)	０.２４３”	０.２４０－０.２４６”
主圧縮力(KN)	１４KN	１５－１７KN
前圧縮力(KN)	１.０KN	０.９－１.１KN

【００４５】

本発明の錠剤およびカプレット投与形態は、所望により、当業者により一般に使用されている方法および、例えば、Wursterカラムを備えた孔が開いたコーティングパンまたは流動床のような装置を使用して、水性または溶媒フィルムコーティングする。

【００４６】

一つの態様において、フィルムコーティング懸濁液を、下記条件を維持しながら、開孔コーティングパン中のコアに適用する：

パン荷重量：１２Kg
入口空気温度：５０－６５℃
排気温度：４０－４５℃
空気容量：３００－３５０CFM
噴霧速度：４０－６０ｇ／分
パン速度：８－１５rpm
【００４７】
コーティングしたカプレット(または錠剤)を、次いで２５－３０℃に冷却する。所望により、排気ブロワーを迂回し、カルナウバ蝋をコーティングしたカプレット(または錠剤)に適用して、その表面の光沢を出す。
【００４８】
下記実施例を、本発明を説明するために提供し、いずれの点でも限定する意図はない。
【００４９】
実施例１－４
鎮痛／解熱組成物
【表２】

成分	実施例１	実施例２	実施例３	実施例４
アスピリン	２５０mg	２５０mg	２５０mg	２５０mg
アセトアミノフェン	２５０mg	２５０mg	２５０mg	２５０mg
カフェイン	６５mg	６５mg	６５mg	６５mg
炭酸カルシウム	１５０mg	４３mg	１８０mg	－
水酸化マグネシウム	－	７５mg	－	
酸化マグネシウム	－	－	４５mg	－
炭酸マグネシウム	－	－	６３mg	－
クエン酸	5mg	5mg	１０mg	5mg
リン酸ナトリウム	5mg	5mg	5mg	5mg
デンプン	適量	適量	適量	適量

【００５０】
実施例１－３は、本発明の速く作用する組成物の説明であることが理解されるべきである。実施例４は、類似組成物であるが、本発明に記載の該アルカリ性物質を含まない。
【００５１】
前臨床薬物動態学的(ＰＫ)試験を、実施例１－４の組成物から製造した錠剤を使用して行った。
【００５２】
単回投与、４反復、４期間、４製剤、クロスオーバーWilliamsデザインを使用して、実施例１－３の組成物と実施例４の組成物の間の薬物動態学的行動を区別した。各反復は、２匹の未処置ビーグル犬を含んだ。ウォッシュアウト期間は１週間であった。連続した血液サンプルを、経口投与後１２時間の期間採った。カフェイン、アセトアミノフェン、およびサリチル酸の血漿濃度を、有効ＨＰＬＣ法を使用して決定した。一匹の犬は、２回目の投与のときに嘔吐し、そのサンプルは分析しなかった。
【００５３】
薬剤がピーク血中濃度に到達するまでの時間(T_{max})および不完全ＡＵＣを含む、その薬物動態学的値を、非コンパートメント解析により決定した。分散分析(ＡＮＯＶＡ)は、統計学的有意差を決定する手段として行った。古典的薬物動態学的パラメータ、C_{max}および／またはＡＵＣは、実施例１－３の組成物が、実施例４の組成物と生物学的同等性であることを示した。
【００５４】
加えて、早い時点の血漿濃度を反映する不連続ＡＵＣを、目的の時間間隔間(１０分(T

１０)、２０分(Ｔ２０)、および３０分(Ｔ３０))の事象を反映させるため、および活性の速い発現を示すために用いた。

【００５５】

試験結果から、下記の結論が導き出され得る：

(１)下記表１は、試験中の各イヌのサリチル酸の血漿濃度を示す。

【表３】

表１

投与後10分、20分および30分のサリチル酸の血漿濃度(ng/ml)

SA濃度										
A	H00473	H00479	H00475	H00480	H00478	H00481	H00474	HO0476	AVE	SD	RSD
10分	22800	38100	17300	5120	12300	6130	9900	15000	15831	10716	68
20分	52300	41700	57800	31200	64400	57100	60100	24900	46900	28400	38
30分	59200	57400	66100	36400	75400	76500	44500	30500	60000	45100	26
B											
10分	18400		27800	18600	11100	26300	31300	12800	20900	7726	37
20分	41700		45000	44600	30600	47300	56400	46000	44514	7670	17
30分	57400		54000	61900	38000	58200	67600	58500	56514	9207	16
C											
10分	27300	30400	24600	14400	16500	12000	11500	8660	18170	8144	45
20分	57800	60100	46900	42200	47500	38000	41200	35000	46088	8972	19
30分	66100	44500	60000	52500	60900	54000	59200	55200	56550	6535	12
D											
10分	16100	7620	4470	7720	15600	4150	6080	12100	9230	4770	52
20分	31200	24900	12100	20000	23900	12600	17300	31500	21688	7546	35
30分	36400	30500	42000	27100	28600	18700	25100	40600	31125	8014	26

【００５６】

上記表１において、Ａ、Ｂ、Ｃ、およびＤの各々は、実施例１、２、３および４の組成物を示し、Ｈ００４７３～Ｈ００４７６はイヌの番号を示す。

【００５７】

表１の結果は、実施例１－３の組成物で、実施例４の組成物(類似組成物であるが、アルカリ性物質を含まない)と比較して、投与後早い時間間隔(１０分～３０分)で、血漿におけるサリチル酸の速い取り込みがあることが証明される。

【００５８】

サリチル酸の時間の関数としての平均血漿濃度を図１に示す。

表１および図１に示される通り、実施例１、２および３の組成物の投与後Ｔ１０でのサリチル酸の血漿の平均濃度は、９２３０±４７７０ng／ml(実施例４)と比較して、１５８３４±１０７１６ng／ml(実施例１)、２０９００±７７２６ng／ml(実施例２)、１８１７０±８１４４ng／ml(実施例３)であった。

【００５９】

換言すると、３種の異なる本発明の組成物から送達された同じレベルのアスピリンで、Ｔ１０で、約１.５－２倍多いサリチル酸が、実施例４の組成物の投与後に存在したよりも多く血漿に存在した。

【００６０】

ＡＮＯＶＡ分析は、実施例１、２および３の組成物でのＴ１０の血漿濃度は、実施例４の組成物でのＴ１０の血漿濃度より統計学的に有意に高いことを示した(ｐ＝０.０５)。

【００６１】

試験の設計がクロスオーバーであるため、各個々のイヌにおける血漿濃度差を試験できた。実施例４の組成物を投与されたイヌと比較して、実施例３の組成物を投与されたとき、８匹中６匹のイヌが、Ｔ１０で１.５－５.５倍高い血漿サリチル酸を有した。一匹の犬だけがわずかに低かった。

【００６２】

(２)投与後早い時間間隔(投与後１０分～３０分)で、アセトアミノフェンの血漿取り込みは、実施例４の組成物よりも実施例１－３の組成物で早かった。

【００６３】

図２はアセトアミノフェンの平均血漿濃度を示し、下記表２は、試験した各イヌにおけるアセトアミノフェンの血漿濃度を示す。

【００６４】

表２および図２に示す通り、試験組成物の投与後Ｔ１０での平均血漿アセトアミノフェン濃度は、２７５９±１２９７１ng／ml(実施例１)、４４６１±３３８３ng／ml(実施例２)、４１７３±３１９３ng／ml(実施例３)および２０７１±１３０７ng／ml(実施例４)であった。換言すると、試験物全てにおいて同量のアセトアミノフェンが送達されるが、実施例４の組成物で得られた結果と比較して、本発明の組成物(実施例１、２および３)で、Ｔ１０では実施例２および３の組成物では、約２倍多いアセトアミノフェンが血漿に存在し(２００％を超える増加)、実施例１の組成物では、３３％を超える増加があった。

【００６５】

表２に示す通り、８匹中７匹のイヌが、Ｔ２０で組成物Ｄと比較して、組成物Ａ(実施例１)で１．３－３．０倍高いアセトアミノフェン血漿濃度を有し、１匹のみがわずかに低かった。

【表４】

表2

投与後10分、20分および30分のアセトアミノフェンの血漿濃度(ng／ml)

APAP濃度 A	H00473	H00479	H00475	H00480	H00478	H00481	H00474	H00476	AVE	SD	RSD
10分	3950	9600	2800	500	1260	1350	1260	1350	2759	2971	108
20分	11700	13600	7730	3140	8700	8490	8700	8490	8819	3043	35
30分	11500	13500	8440	5400	7210	8180	7210	8180	8703	2586	30
B											
10分	1560		8480	3100	1230	6020	9130	1710	4461	3383	76
20分	5260		14600	4910	4230	6090	8810	5710	7087	3618	51
30分	8230		14500	7790	4100	7660	10200	5100	8226	3429	42
C											
10分	4850	11100	5310	1780	4270	2880	2280	910	4173	3193	77
20分	9570	13700	10700	6760	8510	7490	8240	8300	9159	2194	24
30分	10900	11800	12700	5660	8160	9140	12100	9550	10001	2358	24
D											
10分	3840	2430	889	1280	4140	645	1870	1470	2071	1309	63
20分	6650	6350	3050	4110	4850	2800	4740	6120	4834	1469	30
30分	6640	5860	5360	4710	4760	4340	5670	7450	5599	1050	19

【００６６】

上記表２において、Ａ、Ｂ、Ｃ、およびの各々は、実施例１、２、３および４の組成物を示し、Ｈ００４７３～Ｈ００４７６はイヌの番号を示す。

【００６７】

(３)投与後早い時間間隔(投与後１０～３０分)で、実施例１、２および３の組成物は、実施例４の組成物により引き起こされるよりも高いサリチル酸の不完全ＡＵＣを引き起こした。

【００６８】

下記表３は、試験した各イヌのサリチル酸についての不完全ＡＵＣ値を示す。

【００６９】

表３に示す通り、投与後Ｔ１０で、実施例１－４の組成物のサリチル酸の不連続ＡＵＣの平均濃度は、各々１３２２±８９５ng／ml＊時間(実施例１)、１７４５±６４５ng／ml＊時間(実施例２)、１５１７±６８０ng／ml＊時間(実施例３)および７７１±３９８ng／ml＊時間(実施例４)であった。

【００７０】
図３は、各時点の実施例１－４の組成物の不完全ＡＵＣを、グラフに図示する。最終時点(投与後１８０分(Ｔ１８０))で、全組成物(実施例１、２、３および４)のサリチル酸(ＳＡ)の不完全ＡＵＣの比率は１００％に近かった。これは、本発明の実施例１、２および３の組成物が、実施例４の組成物とＡＵＣ生物学的に同等であることを示す。
【００７１】
驚くべきことに、本発明の組成物は、アルカリ性物質を含まない類似組成物と生物学的に同等であるが、早い時点で、実施例１、２および３の組成物は、実施例４の組成物よりも、サリチル酸の不連続ＡＵＣが３倍以上高かった。
【表５】

表3

投与後10分、20分および30分のサリチル酸の不完全AUC値(ng／mg＊時間)

SA AUC A	HO0473	H00479	H00475	H00480	HO0478	H00481	H00474	HO0476	AVE	SD	RSD
10分	1904	3181	1445	428	1027	512	827	1253	1322	895	68
20分	8025	11535	5170	2565	5232	3481	4071	5149	5654	2870	51
30分	17503	23418	11418	7572	12610	9984	9928	11490	12990	5095	39
B											
10分	1536		2321	1553	927	2196	2614	1069	1745	645	37
20分	6434		8254	6704	4326	8194	9762	5861	7076	1800	25
30分	14858		16669	15757	10157	17162	20302	14744	15664	3071	20
C											
10分	2280	2538	2054	1202	1378	1002	960	723	1517	680	45
20分	9216	9914	7881	5815	6594	5077	5255	4281	6754	2049	030
30分	19748	18805	16968	13865	15808	12897	13789	11948	15479	2834	018
D											
10分	1344	636	373	645	1303	347	508	1010	771	398	52
20分	5199	3286	1723	2904	4522	1712	2413	4563	3290	1344	41
30分	10945	7995	6322	6908	8985	4373	6017	10692	7780	2318	30

【００７２】
上記表３において、Ａ、Ｂ、Ｃ、およびＤの各々は、実施例１、２、３および４の組成物を示し、Ｈ００４７３～Ｈ００４７６はイヌの番号を示す。
【００７３】
(４)実施例１、２および３の組成物は、実施例４の組成物(類似組成物であるが、アルカリ性物質を含まない)と比較して、投与後１０分、２０分および３０分の間、高いアセトアミノフェンの不連続ＡＵＣを示した。
【００７４】
下記表４は、試験した各イヌのアセトアミノフェンの不完全ＡＵＣ値を示す。表４に示す通り、投与後Ｔ２０で、実施例１、２および３の組成物の投与後に示されるアセトアミノフェンの不完全ＡＵＣの平均濃度は、実施例４の組成物の投与後の７２８±３１４ng／ml＊時間と比較して、１１７４±７０３ng／ml＊時間(実施例１)、１２８３±８３３ng／ml＊時間(実施例２)、１４２２±７１１ng／ml＊時間(実施例３)であった。
【００７５】
図４は、実施例１－４の各々について、各時点のアセトアミノフェンの不完全ＡＵＣをグラフ的に示す。最終時点(Ｔ１８０)で、実施例１、２、３および４の組成物のアセトアミノフェンの不完全ＡＵＣの比率は１００％に近く、実施例１、２および３の組成物が全て実施例４の組成物とＡＵＣ生物学的同等性であることを示す。しかしながら、早い時点で、本発明の実施例１、２および３の組成物は、実施例４の組成物で示されるよりも、３倍以上高いアセトアミノフェンの不完全ＡＵＣを示した。

【表６】

表4

10分、20分および30分時点のアセトアミノフェンの不完全AUC値(ng／ml＊時間)

APAP AUC A	H00473	H00479	H00475	H00480	H00478	H00481	H00474	H00476	AVE	SD	RSD
10分	330	802	234	42	105	113	105	113	231	248	107
20分	1605	2693	1092	339	917	915	917	915	1174	703	60
30分	3577	4997	2466	1065	2269	2332	2269	2332	2663	1159	44
B											
10分	130		708	42	103	503	762	143	342	308	90
20分	686		2589	695	548	1490	2224	748	1283	833	65
30分	1833		5063	1775	1256	2659	3840	1667	2585	1388	54
C											
10分	405	927	443	042	357	240	190	076	335	280	084
20分	1580	2948	1748	738	1399	1085	1047	827	1422	711	050
30分	3320	5116	3737	1794	2816	2499	2776	2344	3050	1023	034
D											
10分	321	203	74	42	346	54	156	123	165	117	71
20分	1176	919	395	481	1079	335	695	742	728	314	43
30分	2306	1957	1110	1231	1896	942	1580	1895	1615	479	30

【００７６】

上記表４において、Ａ、Ｂ、Ｃ、およびの各々は、実施例１、２、３および４の組成物を示し、Ｈ００４７３～Ｈ００４７６はイヌの番号を示す。

【００７７】

(５)実施例１、２、３および４の中央(平均)T_{max}(アセトアミノフェン)は、各々０．５０(０．７８)、０．７５(０．７４)、０．５０(０．５６)、および１．２５(１．２９)時間であった。

【００７８】

順位付けしたT_{max}値に基づいたＡＮＯＶＡモデルは、実施例１、２および３の組成物についてのT_{max}(アセトアミノフェン)が、実施例４の組成物のものよりも統計学的に有意に低いことを示した。

【００７９】

実施例１、２、３および４の組成物の中央(平均)T_{max}(サリチル酸)は、各々１．５０(１．６８)、１．２５(１．２５)、１．２５(１．２１)、および１．５０(１．６８)時間であった。

【００８０】

順位付けしたT_{max}値(サリチル酸)に基づいたＡＮＯＶＡモデルは、実施例１の組成物と実施例２の組成物の間に統計学的有意差がないことを示した。しかしながら、実施例２および３の組成物のT_{max}(サリチル酸)は、実施例４の組成物のT_{max}(サリチル酸)より、統計学的に有意に低かった。

【００８１】

このデータは、本発明の実施例１、２および３の組成物が、実施例４の組成物よりも鎮痛／解熱活性の速い発現を提供することを示唆する。

【図面の簡単な説明】

【００８２】

【図１】実施例１－４についての時間の関数としての血漿サリチル酸濃度のグラフを示す。

【図２】実施例１－４についての時間の関数としての血漿アセトアミノフェン濃度を示す。

【図３】実施例１－４の組成物についての、各時点でのサリチル酸の不完全ＡＵＣ値を示す棒グラフである。

【図４】実施例１－４の組成物についての、各時点でのアセトアミノフェンの不完全ＡＵＣ値を示す棒グラフである。

【図１】

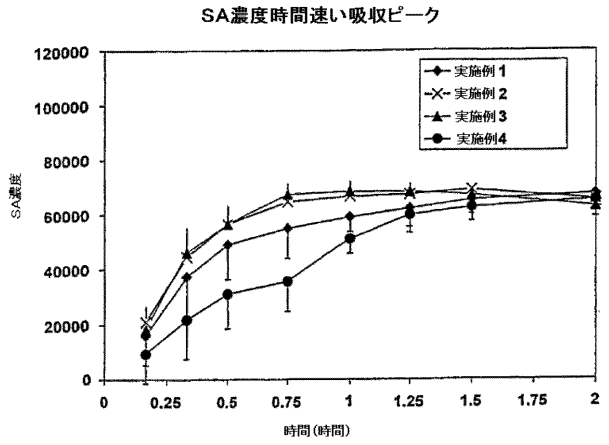


Figure 1

【図２】

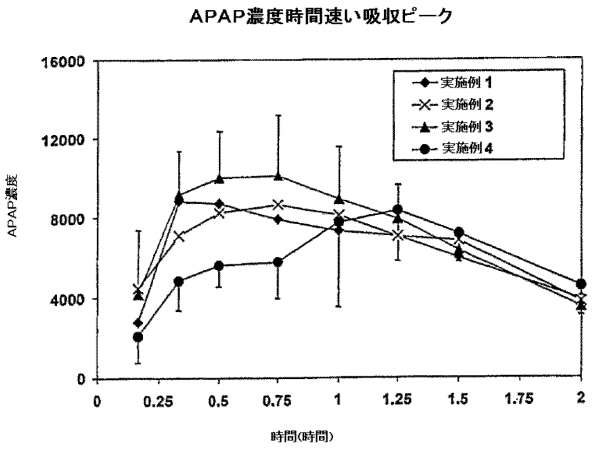


Figure 2

【図３】

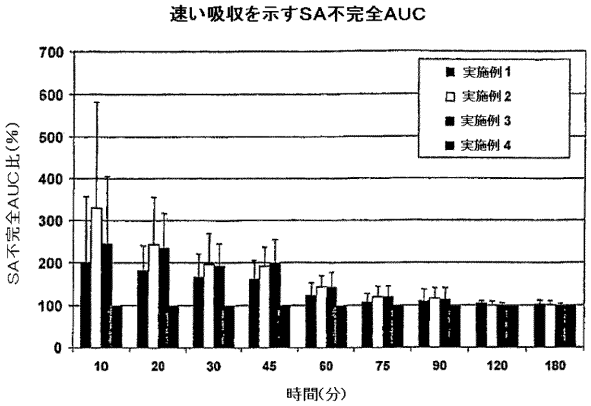


Figure 3

【図４】

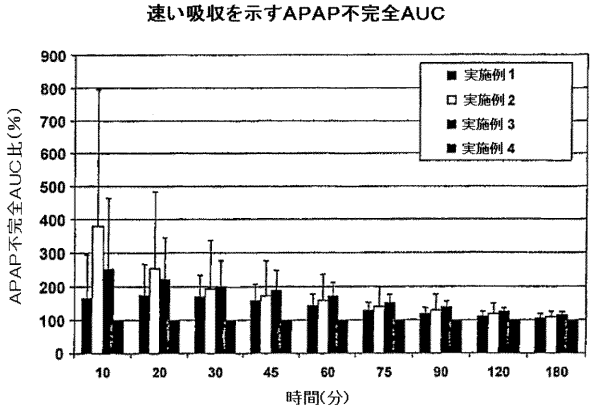


Figure 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/038507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/167 A61K31/616 A61K31/522 A61K47/02 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROSTAMI-HODJEGAN A ET AL: "A NEW RAPIDLY ABSORBED PARACETAMOL TABLET CONTAINING SODIUM BICARBONATE. I. A FOUR-WAY CROSSOVER STUDY TO COMPARE THE CONCENTRATION-TIME PROFILE OF PARACETAMOL FROM THE NEW PARACETAMOL/SODIUM BICARBONATE TABLET AND A CONVENTIONAL PARACETAMOL TABLET IN FE" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 28, no. 5, May 2002 (2002-05), pages 523-531, XP001097703 ISSN: 0363-9045 cited in the application abstract ----- -/--	1-27

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"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
"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
"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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 February 2006	24/02/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Herrera, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/038507

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 02 789 A1 (KRISCHENOWSKI, DIRK, 33102 PADERBORN, DE) 1 August 1996 (1996-08-01)	9-27
Y	the whole document	1-27
X	US 5 296 241 A (BRIMBERG ET AL) 22 March 1994 (1994-03-22)	1-10,20, 22,24,26
Y	example 1	1-27
Y	US 4 294 819 A (TENCZA ET AL) 13 October 1981 (1981-10-13) column 1, lines 7-15 column 3, lines 42-52 examples	1-27
X	US 6 316 025 B1 (GRATTAN TIMOTHY JAMES) 13 November 2001 (2001-11-13)	1,5,9, 13,20, 22,24,26
Y	column 1, lines 6-13 column 1, line 64 - column 2, line 5 column 2, lines 52-58	1-27
Y	GB 2 103 087 A (* BRISTOL-MYERS COMPANY) 16 February 1983 (1983-02-16) cited in the application claims page 2, lines 9-14	1-27
Y	GRATTAN T ET AL: "A five way crossover human volunteer study to compare the pharmacokinetics of paracetamol following oral administration of two commercially available paracetamol tablets and three development tablets containing paracetamol in combination with sodium bicarbonate or calcium carbonate." EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS : OFFICIAL JOURNAL OF ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR PHARMAZEUTISCHE VERFAHRENSTECHNIK E.V. MAY 2000, vol. 49, no. 3, May 2000 (2000-05), pages 225-229, XP002367457 ISSN: 0939-6411 cited in the application abstract	1-27

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2005/038507

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19502789 A1	01-08-1996	NONE	
US 5296241 A	22-03-1994	NONE	
US 4294819 A	13-10-1981	BE 890008 A1	18-02-1982
		CA 1144861 A1	19-04-1983
		JP 57059804 A	10-04-1982
		ZA 8105435 A	25-08-1982
US 6316025 B1	13-11-2001	AP 1084 A	23-07-2002
		AT 240720 T	15-06-2003
		AU 721851 B2	13-07-2000
		AU 6828298 A	22-09-1998
		BG 64348 B1	30-11-2004
		BG 103714 A	31-05-2000
		BR 9807992 A	08-03-2000
		CA 2283408 A1	11-09-1998
		CN 1253497 A	17-05-2000
		CY 2367 A	04-06-2004
		CZ 9903148 A3	15-03-2000
		DE 69814850 D1	26-06-2003
		DE 69814850 T2	11-03-2004
		DK 981334 T3	22-09-2003
		EA 1918 B1	22-10-2001
		WO 9838983 A2	11-09-1998
		EP 0981334 A1	01-03-2000
		ES 2199435 T3	16-02-2004
		HK 1027026 A1	09-01-2004
		HU 0001501 A2	28-09-2000
		ID 22233 A	23-09-1999
		IL 131552 A	31-08-2004
		JP 2001513801 T	04-09-2001
		NO 994294 A	03-09-1999
		NZ 337418 A	26-05-2000
		PL 335502 A1	25-04-2000
		PT 981334 T	31-10-2003
		SK 119799 A3	14-02-2000
		TR 9902175 T2	21-12-1999
		TW 508242 B	01-11-2002
		ZA 9801832 A	11-12-1998
GB 2103087 A	16-02-1983	AR 228661 A1	30-03-1983
		AU 8436082 A	20-01-1983
		BE 893827 A1	12-01-1983
		CA 1182049 A1	05-02-1985
		DE 3226178 A1	20-01-1983
		DK 309282 A	14-01-1983
		FR 2509174 A1	14-01-1983
		GR 76197 A1	03-08-1984
		IT 1148199 B	26-11-1986
		JP 58023617 A	12-02-1983
		NL 8202773 A	01-02-1983
		NO 822385 A	14-01-1983
		PT 75234 A	01-08-1982
		SE 8204288 A	12-07-1982
		ZA 8203760 A	30-03-1983

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　9/48	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	
Ａ６１Ｐ　29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ　25/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04	

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

(72)発明者 ロン・リュー
アメリカ合衆国０７０５９ニュージャージー州ウォーレン、ブライアーウッド・ドライブ・イースト６０番
(72)発明者 マイケル・コーボ
アメリカ合衆国０８８２２ニュージャージー州フレミントン、リットン・ロード１７番
(72)発明者 ジャティン・デサイ
アメリカ合衆国０８５３６ニュージャージー州プレインズボロ、ハンプシャー・ドライブ２４４番
(72)発明者 ジェラード・ピー・フルンジ
アメリカ合衆国１１３６２ニューヨーク州ダグラストン、オーク・パーク・ドライブ２４１－２５番
(72)発明者 キ・シャオホン
アメリカ合衆国０７１１１ニュージャージー州アービントン、ウォーカー・アベニュー１７９２－ビー番
(72)発明者 キャンディス・ワイ・チョイ
アメリカ合衆国０７６５０ニュージャージー州パリセーズ・パーク、テンス・ストリート３１４番
(72)発明者 ラウル・アール・ガンディ
アメリカ合衆国０８５３６ニュージャージー州プレインズボロ、ハンターズ・グレン・ドライブ１１０７番
(72)発明者 アテフ・ゼット・ブーロス
アメリカ合衆国０７８６６ニュージャージー州ロッカウェイ、ドミニク・ドライブ４２番

Ｆターム(参考) 4C076 AA37 AA53 BB01 CC04 DD25E DD25N DD25Z DD30E DD30N DD30Z
FF06 FF33 FF34 FF61 GG13 GG14
4C086 AA01 AA02 CB07 DA17 MA03 MA05 MA10 MA35 MA37 MA52
NA02 NA11 ZA07 ZA08 ZB11
4C206 AA01 AA02 GA02 GA31 MA03 MA05 MA11 MA17 MA55 MA57
MA72 NA02 NA11 ZA07 ZA08 ZB11