

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3802345号

(P3802345)

(45) 発行日 平成18年7月26日(2006.7.26)

(24) 登録日 平成18年5月12日(2006.5.12)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	9/51	(2006.01)	A 6 1 K	9/51
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K	31/192
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14

請求項の数 48 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-568481 (P2000-568481)
(86) (22) 出願日	平成11年8月19日 (1999.8.19)
(65) 公表番号	特表2002-524413 (P2002-524413A)
(43) 公表日	平成14年8月6日 (2002.8.6)
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/018718
(87) 国際公開番号	W02000/013672
(87) 国際公開日	平成12年3月16日 (2000.3.16)
審査請求日	平成13年10月10日 (2001.10.10)
(31) 優先権主張番号	09/148,332
(32) 優先日	平成10年9月4日 (1998.9.4)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500370883
	エラン ファーマ インターナショナル, リミテッド アイルランド国, ダブリン 2, ローワー グランド カナル ストリート, トレジ ヤリー ビルディング
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(74) 代理人	100082898 弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナノ粒状ナプロキセンの新規の固体投与形態

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高い溶解率を有する固体投与のナノ粒状ナプロキセン (n a p r o x e n) 製剤であつて:

(a) 6 0 0 nm以下の有効平均粒度を有するナプロキセン;

(b) その表面上に吸着した表面改質剤、及び

(c) 医薬として許容されるアルカリ剤、ここで、前記アルカリ剤は投与後のナノ粒状ナプロキセンの溶解率を増大させるために機能する、
を含んで成る製剤。

【請求項 2】

ナプロキセン粒子の有効平均粒度が、4 5 0 nm以下、4 0 0 nm以下、3 0 0 nm以下、2 5 0 nm以下、及び1 0 0 nm以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記アルカリ剤が重炭酸ナトリウム及び重炭酸カリウムから成る群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記アルカリ剤が重量当たり 3 . 0 ~ 4 0 %の量で存在する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記アルカリ剤が重量当たり 5 . 0 ~ 1 0 %の量で存在する、請求項 1 ~ 3 のいずれか

10

20

1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

更に医薬として許容される酸性剤を含んで成る、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記酸性剤がクエン酸、無水クエン酸、フマル酸、酒石酸、及びリンゴ酸から成る群から選択される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記酸性剤が重量当たり 0.3 ~ 4.0 % の量で存在する、請求項 6 又は 7 に記載の組成物。

10

【請求項 9】

前記酸性剤が重量当たり 0.2 ~ 2.0 % の量で存在する、請求項 6 又は 7 に記載の組成物。

【請求項 10】

重量当たり 0.1 ~ 10 % の量で存在する結合剤 / 崩壊剤を含んで成る、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記結合剤 / 崩壊剤が重量当たり 0.5 ~ 8.0 % の量で存在する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記結合剤 / 崩壊剤が重量当たり 1.0 ~ 6.0 % の量で存在する、請求項 10 に記載の組成物。

20

【請求項 13】

更に医薬として許容される湿潤剤を含んで成る、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記湿潤剤がラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリン酸スクロース、モノステアリン酸ポリオキシエチレン、グリセリルトリアセテート、及びラウリル硫酸マグネシウムから成る群から選択される、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記湿潤剤が重量当たり 0.5 ~ 5.0 % の量で存在する、請求項 13 又は 14 に記載の組成物。

30

【請求項 16】

前記湿潤剤が重量当たり 1.0 ~ 2.0 % の量で存在する、請求項 13 又は 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

哺乳類の処置における使用のための医薬組成物であって：

(a) 600 nm 以下の有効平均粒度を有するナプロキセン粒子；

(b) ナプロキセン粒子の表面上に吸着した表面改質剤；

(c) 医薬として許容されるアルカリ剤、ここで、前記アルカリ剤は投与後のナノ粒状ナプロキセンの溶解率を増大させるために機能する；及び

(d) 医薬として許容される担体

を含んで成る組成物。

40

【請求項 18】

ナプロキセン粒子の有効平均粒度が、450 nm 以下、400 nm 以下、300 nm 以下、250 nm 以下、及び 100 nm 以下 からなる群から選択される、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記アルカリ剤が重炭酸ナトリウム及び重炭酸カリウムから成る群から選択される、請求項 17 又は 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

50

前記アルカリ剤が重量当たり 3.0 ~ 40% の量で存在する、請求項 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記アルカリ剤が重量当たり 5.0 ~ 10% の量で存在する、請求項 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

更に医薬として許容される酸性剤を含んで成る、請求項 17 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記酸性剤がクエン酸、無水クエン酸、フマル酸、酒石酸、及びリンゴ酸から成る群から選択される、請求項 22 に記載の組成物。 10

【請求項 24】

前記酸性剤が重量当たり 0.3 ~ 4.0% の量で存在する、請求項 22 又は 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記酸性剤が重量当たり 0.2 ~ 2.0% の量で存在する、請求項 22 又は 23 に記載の組成物。

【請求項 26】

重量当たり 0.1 ~ 10% の量で存在する結合剤 / 崩壊剤を含んで成る、請求項 17 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。 20

【請求項 27】

前記結合剤 / 崩壊剤が重量当たり 0.5 ~ 8.0% の量で存在する、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記結合剤 / 崩壊剤が重量当たり 1.0 ~ 6.0% の量で存在する、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 29】

更に医薬として許容される湿潤剤を含んで成る、請求項 17 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】 30

前記湿潤剤がラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリン酸スクロース、モノステアリン酸ポリオキシエチレン、グリセリルトリアセテート、及びラウリル硫酸マグネシウムから成る群から選択される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記湿潤剤が重量当たり 0.5 ~ 5.0% の量で存在する、請求項 29 又は 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記湿潤剤が重量当たり 1.0 ~ 2.0% の量で存在する、請求項 29 又は 30 に記載の組成物。

【請求項 33】 40

高い溶解率を有する固体投与のナノ粒状ナプロキセンの製造方法であって：

(a) 表面に吸着した表面安定化剤を有するナノ粒状ナプロキセン組成物を製造し、ここで、ナプロキセンは 600 nm 以下の有効平均粒度を有する；

(b) 前記のナノ粒状ナプロキセン組成物を乾燥し；

(c) 乾燥したナノ粒状ナプロキセン組成物に、医薬として許容されるアルカリ剤を添加し、ここで、前記アルカリ剤は投与後のナノ粒状ナプロキセンの溶解率を増大させるために機能する；

そして

(d) 乾燥したナノ粒状ナプロキセン、表面改質剤、及び医薬として許容されるアルカリ剤の混合物を圧縮して、固体投与製剤を生成せしめること、 50

を含んで成る方法。

【請求項 3 4】

ナプロキセン粒子の有効平均粒度が、4 5 0 nm以下、4 0 0 nm以下、3 0 0 nm以下、2 5 0 nm以下、及び 1 0 0 nm以下からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記アルカリ剤が重炭酸ナトリウム及び重炭酸カリウムから成る群から選択される、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記アルカリ剤が重量当たり 3 . 0 ~ 4 0 %の量で存在する、請求項 3 5 に記載の方法

。

10

【請求項 3 7】

前記アルカリ剤が重量当たり 5 . 0 ~ 1 0 %の量で存在する、請求項 3 5 に記載の方法

。

【請求項 3 8】

更に医薬として許容される酸性剤を含んで成る、請求項 3 3 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記酸性剤がクエン酸、無水クエン酸、フマル酸、酒石酸、及びリンゴ酸から成る群から選択される、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記酸性剤が重量当たり 0 . 3 ~ 4 . 0 %の量で存在する、請求項 3 8 又は 3 9 に記載の方法。

20

【請求項 4 1】

前記酸性剤が重量当たり 0 . 2 ~ 2 . 0 %の量で存在する、請求項 3 8 又は 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 2】

重量当たり 0 . 1 ~ 1 0 %の量で存在する結合剤 / 崩壊剤を含んで成る、請求項 3 8 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記結合剤 / 崩壊剤が重量当たり 0 . 5 ~ 8 . 0 %の量で存在する、請求項 4 2 に記載の方法。

30

【請求項 4 4】

前記結合剤 / 崩壊剤が重量当たり 1 . 0 ~ 6 . 0 %の量で存在する、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

更に医薬として許容される湿潤剤を含んで成る、請求項 4 2 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記湿潤剤がラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリン酸スクロース、モノステアリン酸ポリオキシエチレン、グリセリルトリアセテート、及びラウリル硫酸マグネシウムから成る群から選択される、請求項 4 5 に記載の方法。

40

【請求項 4 7】

前記湿潤剤が重量当たり 0 . 5 ~ 5 . 0 %の量で存在する、請求項 4 5 又は 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記湿潤剤が重量当たり 1 . 0 ~ 2 . 0 %の量で存在する、請求項 4 5 又は 4 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

本発明の背景

50

本発明の分野

本発明は向上した溶解率を有するナノ粒状ナプロキセン (naproxen) の新規固体投与形態、その様な製剤の製造方法、及びその様な製剤の使用方法を述べる。

【0002】

関連技術の説明

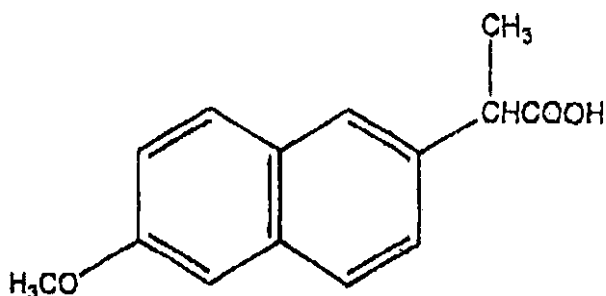
ナプロキセンは、(S)-6-メトキシ-2-メチル-2-ナフタレン酢酸及びd-2(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸としても知られており、公知の抗炎症剤、鎮痛剤、及び解熱剤である。それは世界中の多くの国々で、ほぼ20年間認可されてきており、そして非常に安全な危険-利益のプロファイルを持っている。これはALEVE(商標)(Bayerによって販売されている)、ANAPROX(商標)、NAPROSYN(商標)、及びSYNFLAX(商標)(全てRoche Laboratories, Inc.によって製造されている)の商号のもと販売されている。The Merck Index, 11th Edition, pp. 6330 (Merck & Co., Rahway, NJ, 1989)を参照のこと。

10

【0003】

ナプロキセンは、高度に水不溶性、すなわち10mg/ml以下であり、次の化学構造を有する：

【化1】



20

【0004】

薬剤が、投与後に標的組織に対して有効となる量及び時機は、投与形態及び様々な目的、例えば薬剤の溶解率などを含む多くの要因によって決定される。作用の始まりにくさは、医薬組成物の製造において遭遇する重要な問題であり、特に水にあまり溶解しない活性成分を含むもの、例えばナプロキセンがある。あまり水溶性でない薬剤は、循環系に吸収される前に、胃腸管から排出される傾向があり、そして投与後に作用を開始するまでの延長期間を有する傾向がある。

30

【0005】

特定の薬剤の溶解率は、表面積の増大、すなわち粒度の低下に伴い増大することがある。増大した溶解率は、更に速い作用の開始を導くことができる。従って、細かく分割した薬剤の製造方法が研究され、そして医薬組成物における薬剤粒子のサイズ及びサイズの範囲を調節する努力がされてきた。ナノ粒状組成物の製造方法は、米国特許第5,145,684号“Surface Modified Drug Nanoparticles”に記載されており、これは特に引用によって本明細書に組み入れられる。

40

【0006】

薬剤の固体投与製剤の、溶解率の別の増大方法は、発泡性錠剤の使用を含む。薬剤物質に加えて、発泡性錠剤は重炭酸ナトリウム及び有機酸、例えば酒石酸又はクエン酸を含む。水の存在下、これらの添加物は反応し、その結果崩壊材として働き、そして発泡性を生じ二酸化炭素を遊離する。Gennaro, ed., Remington's, 14th Edition, p1634 (Mack Publishing Co., 1990)。発泡性錠剤として調製されてきた例示的な化合物は、アスピリン及びナプロキセン(Ross-Lee et al., “Plasma Levels of Aspirin F

50

ollowing Effervescent and Enteric Coated Tablets, and Their Effect on Platelet Function, Eur. J. Clin. Pharmacol., 23:545~51(1982); Kristensen et al., "Relief of Pain and Trismus in Patients Treated with Naproxen or Acetylsalicylic Acid After Tonsillectomy", J. Laryngol Otol., 102:39-42(1998); レボドパ(Nishimura et al., "Dosage Form Design for Improvement of Bioavailability of Levodopa VI; Formulation of Effervescent Enteric-coated Tablets," J. Pharma. Sci., 73:942-6(1984)), 及びアモキシリン(Hespe et al., "Bioavailability of New Formulations of Amoxicillin in Relation to its Absorption Kinetics," Arzneimittelforschung, 37:372-5(Mar., 1987))を含む。

【0007】

ナプロキセンは非ステロイド抗炎症薬(NSAID)であり、しばしば炎症、腫脹、強直、並びに関節性リウマチ、変形性関節炎(最も一般的な関節炎の型)、若年性関節炎、強直性脊椎炎(脊椎の関節炎)、腱炎、滑液包炎、及び急性痛風に関連している関節痛を軽減させるために使用される。更に、それは月経期に関連する痛み、片頭痛、及び痛みを和らげるべき軽い他の型を処置するために使用される。

【0008】

ナプロキセンは、特に月経の痙攣、歯痛、軽度の関節炎、及び炎症を伴う損傷、例えば腱炎のための、アスピリンよりも更に強力な、痛みの軽減剤である。ナプロキセンのナトリウム塩が特に、様々な型の急性及び非常に高い強度の痛みの処置において必要であるのは、これが素速い及び維持される緩解を誘導するからである。更に、良好な鎮痛作用を数回の投与で得ることができるのは、ナプロキセンの特定の薬物動力学による。ナプロキセンの錠剤製剤は、1994年のU.S. Food and Drug Administrationによる、OTC("over the counter"、処方箋と比べたもの)のマーケティングで認可された。

【0009】

ナプロキセンは局所的な組織で、痛み及び炎症を生むために働くホルモン様物質である、プロスタグランジンの産性を抑制することで働く。その輸送の医薬形態は、錠剤、カプセル、及び液体を含む。輸送の特徴及び形態は、例えば米国特許第3,904,682号;第4,009,197号;第4,780,320号;第4,888,178号;第4,919,939号;第4,940,588号;4,952,402号;第5,200,193号;第5,354,556号;第5,462,747号;及び第5,480,650号に開示されており、これらの全てが具体的に引用によって組込まれている。ナプロキセンの合成は、例えば米国特許第3,904,682号及び第4,009,197号に記載されており、これらは共に引用によって本明細書に組入れられる。

【0010】

近年、投与後により速い溶解率を有し、そしてその結果、より早く作用を開始しやすいナプロキセン製剤の要求がある。更に、当業界においてその様なナプロキセン製剤の製造方法及び使用方法についての要求がある。本発明はこれらの要求を満足させる。

【0011】

本発明の要約

本発明は、ナプロキセンの従来のマクロサイズ及びナノ粒状の固体投与製剤以上に向上した溶解特性を有する、ナノ粒状ナプロキセンの新規固体投与形態の驚くべき、そして予想できない発見を述べる。増大した溶解率は、投与後の更に早い作用の開始をもたらすこと

が信じられている。ナノ粒状組成物は、米国特許第5,145,684号(“684特許”)にはじめて記載され、これは特に引用によって本明細書に組入れられる。

【0012】

これは、共有の係属出願第08//800,006号、“Formulation of Nanoparticulate Naproxen Tablets”、1997年1月7日に発行された及び共有の米国特許第5,591,456号、“Milled Naproxen with hydroxypropyl Cellulose as a Dispersion Stabilizer,”以上の改良であり、これらの開示は特に引用によって本明細書に組入れられる。

【0013】

前記の新規固体投与製剤は、約600nm以下の有効平均粒度を有するナノ粒状ナプロキセン、及びその表面上に付着した表面改質剤を含んで成る。好ましくは、ナノ粒状ナプロキセンの有効平均粒度は450nm以下、更に好ましくは約300nm以下、より更に好ましくは約250nm以下、そして最も好ましくは約100nm以下である。

【0014】

前記の改良は、アルカリ剤を固体の投与組成物に添加することを含んで成る。前記のアルカリ剤は、ナプロキセンを取り巻く溶解の微環境のpHを上げるために機能し、それにより前記薬剤の投与後の、ナプロキセン組成物の溶解率を増大させる。この修飾は、劇的に改良された溶解特性を有し、そしてその結果として最も早いと思われる作用の開始を有する組成物を生む。

【0015】

本発明の別の態様において、アルカリ剤に加えて酸性剤は、固体投与のナノ粒状ナプロキセン組成物に加えられる。前記酸性化合物はアルカリ剤と反応し二酸化炭素を生成せしめ、これは崩壊剤として働きナプロキセンの溶解率を増大せしめる。

【0016】

本発明は更に、従来技術で教示されているものと比べて、結合剤/崩壊剤の減少した濃度を有する固体投与のナノ粒状ナプロキセン組成物を述べており、これは増大した溶解率を有するナノ粒状ナプロキセン組成物をもたらす。

【0017】

湿潤剤もまた、改良した固体投与のナプロキセン製剤のいずれかに加えられ、前記薬剤の溶解率の増大を促進することがある。

【0018】

本発明の更に別の観点には、抗炎症、鎮痛、又は解熱の処置を必要とする哺乳類の処置方法を提供し、これは前記の哺乳類に1又は複数の上述した固体投与のナノ粒状ナプロキセン製剤を投与することを含んで成る。

【0019】

本発明の別の観点において、素速い溶解特性を有する固体投与のナノ粒状ナプロキセン製剤の製造方法を提供する。前記の方法は、1又は複数の次のことを含んで成る：(1)アルカリ化合物の、固体投与のナノ粒状ナプロキセン製剤への添加；(2)アルカリ化合物及び酸性化合物の、固体投与のナノ粒状ナプロキセン製剤への添加；並びに(3)ナノ粒状固体投与のナプロキセン組成物に対して述べられている、従来技術で教示されるものからの、結合剤/崩壊剤の濃度の低下。湿潤剤は、これらの製剤のいずれかに加えられ、固体投与製剤の崩壊率を増大することがある。

【0020】

前記の一般的な説明及び後記の詳細な説明は共に例示的及び説明的であり、特許請求の範囲の様な本発明の更なる説明を提供することを目的としていることが理解されるべきである。他の目的、長所、及び新規特徴は、本発明の後述される詳細な説明から、当業者に直ちに明らかになるだろう。

【0021】

本発明の詳細な説明

10

20

30

40

50

本発明は、投与後に、改良された溶解特性を有するナプロキセンの新規固体投与製剤の驚くべき、そして予想できない発見を述べる。前記の固体投与のナノ粒状ナプロキセン組成物は、約600nm以下の有効平均粒度を有するナプロキセンを、その表面上に吸着した表面改質剤と共に含んで成る。好ましくは、前記のナノ粒状ナプロキセンの有効平均粒度は、約450nm以下、更に好ましくは約300nm以下、より更に好ましくは約250nm以下、及び最も好ましくは約100nm以下である。

【0022】

A. ナプロキセンの好ましい固体投与形態

ナプロキセンは弱酸であり、アルカリ性条件で高度に可溶性である。アルカリ剤を前記の固体投与製剤に添加することで、前記の固体投与製剤の溶解率が劇的に増大することは驚くべき発見であった。前記アルカリ剤は、投与後の溶解の間に、前記薬剤を取り巻く微環境のpHを増大させる様に機能し、そしてそれによってナプロキセンの溶解率が増大することが信じられている。ナノ粒状ナプロキセンの固体投与形態に加えることができる、例示的な医薬として許容されるアルカリ化合物は、重炭酸ナトリウム及び重炭酸カリウムを含む。前記アルカリ剤は、好ましくは重量当たり約3.0~約4.0%、及び更に好ましくは約5.0~約10%の量で存在する。

10

【0023】

溶解溶媒のpHを、例えば約6.0~約7.4に増大させることで、ナプロキセンの分解率が、ナプロキセンのマクロサイズの製剤(ALEVE(商標)(Roche))と比較して最大3倍以上に、そして従来の固体投与ナノ粒状ナプロキセン製剤の分解率より30%以上に増大したことを発見した。

20

【0024】

本発明の別の観点は、前記アルカリ剤が重炭酸塩である場合のアルカリ剤に加えて、酸性剤を、ナノ粒状ナプロキセンの固体投与形態に添加することを含む。前記の酸性剤は前記アルカリ剤と反応し、二酸化炭素を生成せしめる。このことは、二酸化炭素が第2の崩壊剤として働き、ナノ粒状ナプロキセンの固体投与形態の素速い崩壊及びその結果としての前記薬剤の更に速い溶解をもたらしうることを発展させた。例示的な医薬として許容される酸性剤は、クエン酸、無水クエン酸、フマル酸、酒石酸、及びリンゴ酸を含む。前記の酸性剤は、好ましくは重量当たり約0.3~約4.0%、及び更に好ましくは重量当たり約0.2~約2.0%の量で存在する。

30

【0025】

重炭酸塩化合物は、それらが酸性剤と反応し、二酸化炭素を生成し、“発泡性”錠剤をもたらす場合のアルカリ剤として好ましい。しかし、酸性剤をナノ粒状ナプロキセンの固体投与形態に加えないならば、医薬として許容されるアルカリ化合物のいずれかが、増大した溶解特性を有するナプロキセンの固体投与形態を得るために使用されることがある。

【0026】

本発明はまた、従来技術で教示されるものと比べて結合剤/崩壊剤の更に低い濃度を有する固体投与ナノ粒状ナプロキセン組成物、増大した溶解率を有する組成物の製造を述べる。前記結合剤/崩壊剤の濃度は重量当たり約0.1~約10%に変化することがあり、そして好ましくは約0.5~約8%であり、そして更に好ましくは約1.0~6.0%である。

40

【0027】

湿潤剤もまた、前記の固体投与製剤の溶解率を増大せしめるために本発明の組成物に加えてもよい。例示的な湿潤剤は、医薬として許容される界面活性剤、例えば第4級アンモニウム塩、又はラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリン酸スクロース、モノステアリン酸ポリオキシエチレン、グリセリルトリアセテート、及びラウリル硫酸マグネシウムを含む。前記湿潤剤は、好ましくは重量当たり約0.5~約5%、及び更に好ましくは重量当たり約1.0~約2%の量で存在する。

【0028】

固体投与ナノ粒状ナプロキセンの改良した形態を含んで成る医薬組成物は、本発明に含ま

50

れる。その様な組成物は、固体投与ナノ粒状ナプロキセンの改良型及び医薬補形薬を含んで成る。本発明に従う医薬組成物もまた、結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤、懸濁剤、甘味料、香味料、防腐剤、緩衝液、湿潤剤、及び他の補形薬を含んで成ることがある。

【0029】

B．ナプロキセンの好ましい固体投与形態を用いる方法

本発明は抗炎症、鎮痛、又は解熱処置を必要とする、ヒトを含む哺乳類の処置方法を提供し、これは上述したナノ粒状ナプロキセンの固体投与形態を、前記哺乳類に投与することを含んで成る。本発明の特に有利な特徴は、本発明の医薬製剤が予想できない素速い溶解を示すので、投与後に素速い作用の開始を示しやすいことを含む。

【0030】

C．ナプロキセンの好ましい固体投与形態の製造方法

素速い溶解特性を有する固体投与ナノ粒状ナプロキセン製剤の製造方法は、1又は複数の次のことを含む：(1)アルカリ化合物の、ナプロキセンの固体投与ナノ製剤への添加；(2)重炭酸アルカリ化合物及び酸性化合物の、ナプロキセンの固体投与ナノ製剤への添加；及び(3)ナノ粒状ナプロキセン組成物に対して述べられている、従来技術で教示されるものからの、結合剤/崩壊剤の濃度の低下。

【0031】

本発明のナプロキセン粒子は、表面上に表面界質剤が吸着している薬剤物質の別々の結晶層を含んで成る。主な表面改質剤の濃度は、重量当たり約0.1～約50%に変化することがあり、好ましくは約0.5～約20%、及び更に好ましくは約1.0～約10%である。ナプロキセンの濃度は約30～約70%(w/w)に変化することがあり、そして更に好ましくは約40～約60%(w/w)である。

【0032】

有用な表面改質剤は、薬剤物質の表面に物理的に付着するが、前記薬剤に化学的に結合しないものを含むことが信じられている。適当な表面改質剤は、前記の684特許並びにThe American Pharmaceutical Association及びThe Pharmaceutical Society of Great Britainが共同して発行したThe Handbook of Pharmaceutical Excipients(The Pharmaceutical Press, 1986)に記載されており、この開示はその全体が引用によって本明細書に組み入れられる。前記の表面改質剤は商業的に入手可能であり、そして/あるいは当業界で既知の技術によって製造することができる。

【0033】

前記の表面改質剤は、約600nm以下の有効平均粒度を維持するのに十分な量で、前記薬剤物質の表面上に吸着する。前記の表面改質剤は、前記の薬剤物質自身と化学反応しない。更に、前記の表面改質剤の別々に吸着した分子は、本質的に分子間架橋しない。

【0034】

ナノ粒状製剤の製造は、例えば前記の684特許に記載されている。簡単に述べると、商業的に利用可能なマクロサイズのナプロキセンの粒度は、粒度縮小法を用いて所望の有効平均粒度に縮小される。前記のナプロキセン粒子は、表面改質剤の存在下で縮小することができ、あるいは前記の表面改質剤を、粒度の縮小の後に前記のナプロキセンの分散系に加えることができる。

【0035】

本発明のナノ粒状ナプロキセン製剤は、固体投与形態にある。その様な固体投与形態は、粉碎の後にナプロキセンのナノ製剤を乾燥させることで製造することができる、好ましい乾燥法はスプレー乾燥である。前記のスプレー乾燥法は、前記ナプロキセンをナノ粒子に変換するために使用する微粉碎の後に、ナノ粒状粉末を得るために使用される。その様なナノ粒状粉末は経口投与のための錠剤に調製することができる。

【0036】

例示的なスプレー乾燥法において、ハイソリッドナプロキセンのナノ懸濁液及び前記の表

10

20

30

40

50

面改質剤は蠕動ポンプを用いて微粉碎器に送られ、そして液滴の微細なスプレーに微粒化される。前記スプレーは、前記液滴由来の湿気の蒸発をもたらす乾燥室中で、熱風と接触する。生じたスプレーは、前記粉末が分離され、そして回収されるサイクロンへと進む。スプレー乾燥器は、回転微粉碎ノズルと共に並流の配置で組立てることができ、そして前記のナノ懸濁液は、蠕動ポンプを用いて回転微粉碎器に送ることができる。スプレー乾燥法の完了時に、回収されたスプレー乾燥した生成物は、前記の表面改質剤の固体重合体マトリックス中で懸濁したナプロキセンナノ粒状を含んで成る。

【0037】

前記のアルカリ剤、酸性剤、結合/崩壊剤、及び湿潤剤が、次にナプロキセンの固体投与ナノ製剤に加えられ、所望の好ましい固体投与量を生む。

10

【0038】

粒度

本明細書で使用する場合、粒度は当業者に公知の常用の粒度測定技術によって、重量平均粒度に基づいて決定される。その様な技術は、例えば沈降フィールドフロー分画 (sedimentation field flow fractionation)、光子相関分光分析法 (photon correlation spectroscopy)、光錯乱、及び分離板型遠心沈降 (disk centrifugation) を含む。“約600nm以下の有効平均粒度”によって、重量当たり少なくとも90%の粒子が、上述の技術によって測定される場合に、約600nm以下の粒度を有することを意味する。好ましい態様において、有効平均粒度は約450nm以下であり、そして更に好ましくは約400nm以下である。前記ナプロキセン粒子は更に、約300nm以下、約250nm以下、及び約100nm以下の有効平均粒度を有していてもよい。有効平均粒度に関して、好ましくは少なくとも90%、更に好ましくは少なくとも95%、及び最も好ましくは少なくとも99%の粒子が、有効平均粒度以下の粒度を有することである。特に好ましい態様において、本質的に全ての粒子が約600nm以下の粒度を有する。

20

【0039】

次の例は、本発明を例示するために与える。しかしながら、本発明がこれらの例に記載の具体的な条件又は詳細に限定されないことを理解すべきである。

【0040】

例1

この例の目的は、固体投与のナノ粒状ナプロキセンの変更型を製造することである。ナノ粒状ナプロキセンのスプレー乾燥した中間体 (SDI) は、93.0% (w/w) のナプロキセン及び表面改質剤として7.0% (w/w) のポリビニルピロリドン (PVP) を含んで成り、これを標準的なナノ粒状ナプロキセン製剤として使用した。

30

【0041】

従来技術の固体投与ナノ粒状ナプロキセン製剤に相当する製剤1は、215mgのナノ粒状ナプロキセンSDI (200mgのナプロキセン、15mgのPVP)、50.0mgのL-HPC (L-ヒドロキシプロピルセルロース) (銘柄LH-11) (弱い結合剤/崩壊剤)、150.0mgのファーストフローのラクトース (一級の#316) (補形薬)、及び1.0mgのステアリン酸マグネシウム (補形薬) を含んで成る。

40

【0042】

標準的な塩基のナノ粒状ナプロキセン製剤の変更型は、次の様に製造した。製剤2は、215mgのナノ粒状ナプロキセンSDI (200mgのナプロキセン、15mgのPVP)、25.0mgのL-HPC、175.0mgのファーストフローのラクトース、及び1.0mgのステアリン酸マグネシウムを含んで成る。製剤3は215mgのナノ粒状ナプロキセンSDI (200mgのナプロキセン、15mgのPVP)、25.0mgのL-HPC、21mgの重炭酸ナトリウム (アルカリ剤)、4mgのクエン酸 (酸性剤)、150.0mgのファーストフローのラクトース、及び1.0mgのステアリン酸マグネシウムを含んで成る。製剤4は、215mgのナノ粒状ナプロキセンSDI (200mgのナプロキセン、15mgのPVP)、25.0mgのL-HPC、15mgの重炭酸ナトリウム、5mgのクエン酸、5mgのラウリ

50

ル硫酸ナトリウム（湿潤剤）、150.0mgのファーストフローのラクトース、及び1.0mgのステアリン酸マグネシウムを含んで成る。

【0043】

製剤1～4は、Carver Press（5000Ib., 10秒）を用いてキャプレット（caplet）へと変えられた。前記キャプレットは、その後8～11kPの範囲内の硬度を示す全てのキャプレットと共に硬度について試験された（Erweka hardness tester）。

【0044】

例2

この例の目的は、変更した固体投与のナノ粒状ナプロキセンの溶解率を、マクロサイズのナプロキセン（ALEVE（商標））及び従来技術の固体投与ナノ粒状ナプロキセンの溶解率と比較することである。

【0045】

製剤1～4は例1の様に製造した。4つの製剤の概要を次の表1において提供する。

【0046】

【表1】

表1：ナプロキセン製剤							
製剤番号	SDI	L-HPC	ファーストフローラクトース	ステアリン酸マグネシウム	ラウリル硫酸ナトリウム	重炭酸ナトリウム	クエン酸
1	215	50.0mg	150.0mg	1.0mg	--	--	--
2	215	25.0mg	175.0mg	1.0mg	--	--	--
3	215	25.0mg	150.0mg	1.0mg	--	21mg	4mg
4	215	25.0mg	150.0mg	1.0mg	5mg	15mg	5mg

【0047】

溶解研究

マクロサイズのナプロキセン（ALEVE（商標））のin vitroでの溶解（Distek dissolution system）を、従来技術及び変更型の固体投与ナノ粒状ナプロキセンの溶解率と比較した。溶解研究のために、溶解溶媒は37のリン酸緩衝液から成り、溶解溶媒のpHは7.4であり、Distek dissolution systemの攪拌の回転速度は50rpmであり、そして検出波長は332nmであった。

【0048】

結果

表2は、マクロサイズのナプロキセン（ALEVE（商標））と、従来技術の固体投与のナノ粒状ナプロキセン（製剤1）と、変更した固体投与のナノ粒状ナプロキセン（製剤2, 3, 及び4）との間の溶解の比較の結果を示す。

【0049】

【表2】

製剤番号	4. 8分で溶解したナプロキセンの量 (%)
1	64
2	70
3	92
4	73
ALEVE (商標) (Roche)	30

10

【 0 0 5 0 】

アルカリ剤及び酸性剤の、ナノ粒状ナプロキセンの固体投与形態への添加は、驚くほど増大した溶解率を有する組成物をもたらした。アルカリ剤（重炭酸ナトリウム）及び酸性剤（クエン酸）の添加において、従来技術の固体投与のナノ粒状ナプロキセン製剤1と異なる製剤3は、驚いたことに4.8分で92%の溶解率を示し、これを製剤1の64%及びALEVE（商標）の30%の溶解率と比べた場合、それぞれ45%及び207%の増大であった。同様に、アルカリ剤（重炭酸ナトリウム）、酸性剤（クエン酸）、及び湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム）の添加において、従来技術の固体投与のナノ粒状ナプロキセン製剤1と異なる製剤4は、4.8分で73%の溶解率を示し、これを製剤1の64%及びALEVE（商標）の30%の溶解率と比較した場合、それぞれ14%及び143%の増大であった。

20

【 0 0 5 1 】

前記アルカリ剤（重炭酸ナトリウム）は、溶解の間、ナプロキセンを取り巻く微環境のpHを増大させる様に機能し、それによってナプロキセンの溶解率が増大することが信じられている。更に、前記アルカリ剤（重炭酸ナトリウム）は前記酸製剤（クエン酸）と反応しやすく、二酸化炭素を生成せしめる。このことは、二酸化炭素が第2の崩壊剤として働くことがあり、錠剤の素早い崩壊及びその結果としてのナプロキセンの更に速い溶解をもたらすことを導いた。

30

【 0 0 5 2 】

前記のキャプレット製剤で使用した結合剤/崩壊剤の減少もまた、固体投与のナノ粒状ナプロキセンの溶解率の劇的な増大をもたらした。製剤2, 3, 及び4は全て、50%未満の結合剤/崩壊剤（25.0mgの結合剤/崩壊剤、L-HPCを、製剤1の50mgと比較した場合）を含むことにおいて、従来技術の固体投与のナノ粒状ナプロキセン製剤1と異なった。驚いたことに、製剤2, 3, 及び4は全て、製剤1以上（64%）及びALEVE（商標）以上（30%）の溶解率（それぞれ70, 92, 及び73%）を示した。これは、低濃度、すなわち約5~約6%で、前記の結合剤/崩壊剤が結合剤/崩壊剤として働くためかもしれない。しかし、高濃度、すなわち約11~約15%で、前記の結合剤/崩壊剤は調節された放出を行う（溶解率を制限している）重合体として働く。

40

【 0 0 5 3 】

最後に、湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム）の添加も、固体投与のナノ粒状ナプロキセンの溶解を向上させたことを決定した。製剤4は、湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム）の添加において従来技術の固体投与のナノ粒状ナプロキセン（製剤1）と異なった。驚いたことに、製剤4は製剤1及びALEVE（商標）以上の溶解率を示した（それぞれ64%及び30%のときに、73%であった）。

【 0 0 5 4 】

当業者にとって、様々な変更及び変形が本発明の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明の組成物、方法、及び使用において行うことができることは明らかであるだろう。従

50

って、本発明は添付した特許請求の範囲及びそれらの同等物に達することで提供される、この発明の変更及び変形を保護することが意図される。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00

(74)代理人 100081330

弁理士 樋口 外治

(72)発明者 ジェイン, ラジェブ エイ.

アメリカ合衆国, ペンシルベニア 19401, ノリスタウン, フォレスト アベニュー 450,
アパートメント エイチ - 100

(72)発明者 ウェイ, リンデン

アメリカ合衆国, ペンシルベニア 19341, エクストン, ラベンウッド ロード 202

(72)発明者 スワンソン, ジョン

アメリカ合衆国, ペンシルベニア 19454, ノース ウェールズ, テューダー ドライブ 1
54

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特開昭61-109711(JP, A)

特開平04-295420(JP, A)

国際公開第96/024339(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00

A61K9/00

A61K47/00