(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7558593号
(P7558593)

(45)発行日　令和6年10月1日(2024.10.1)

(24)登録日　令和6年9月20日(2024.9.20)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/192 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/192
Ａ６１Ｋ　9/24 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/24
Ａ６１Ｋ　9/32 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/32
Ａ６１Ｋ　47/02 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/02
Ａ６１Ｋ　47/04 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/04

ＦＩ

請求項の数　31　（全23頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-515704(P2023-515704)
(86)(22)出願日　令和3年9月6日(2021.9.6)
(65)公表番号　特表2023-542292(P2023-542292A)
(43)公表日　令和5年10月6日(2023.10.6)
(86)国際出願番号　PCT/CN2021/116700
(87)国際公開番号　WO2022/052887
(87)国際公開日　令和4年3月17日(2022.3.17)
審査請求日　令和5年4月6日(2023.4.6)
(31)優先権主張番号　202010934282.8
(32)優先日　令和2年9月8日(2020.9.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202111009666.X
(32)優先日　令和3年8月31日(2021.8.31)
最終頁に続く

(73)特許権者　523250935
オーバーシーズ ファーマシューティカルズ リミテッド
中華人民共和国 ５１０５３０ グアンドン プロヴィンス グアンジョウ ハンプ ディストリクト カイヨアン アベニュー ナンバー１１ ビルディング シー１ ルーム ２０１
(74)代理人　110001519
弁理士法人太陽国際特許事務所
(72)発明者　ウェン、シアオコアン
中華人民共和国 ５１００００ コアントン、コアンチョウ ハイ－テック ディストリクト、サイエンス パーク カイユアン ロード １１、ビルディング シー１
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　イブプロフェン制御放出錠及びその調製方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

薬物含有速放層と薬物含有徐放層とからなるイブプロフェン制御放出錠であって、前記薬物含有徐放層中のイブプロフェンの質量が前記薬物含有速放層中のイブプロフェンの質量よりも大きく、前記薬物含有徐放層中のイブプロフェンの質量と前記薬物含有速放層中のイブプロフェンの質量との比が２．２：１～７：１の間であり、

前記薬物含有徐放層は徐放性重合体を含み、前記徐放性重合体はキサンタンガムを含み、前記徐放性重合体中の前記キサンタンガムは前記イブプロフェン制御放出錠の５～１０ｗｔ％を構成する、イブプロフェン制御放出錠。

【請求項２】

前記薬物含有徐放層中のイブプロフェンの質量と前記薬物含有速放層中のイブプロフェンの質量との比が、３：１～７：１、４：１～７：１、２．５～７：１、６：１～７：１、２．２：１～３：１、２．２：１～４：１、２．２：１～５：１、２．２：１～６：１、３：１～４：１、４：１～５：１又は５：１～６：１の間であることを特徴とする請求項１に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項３】

前記薬物含有速放層は成分として、イブプロフェン、充填剤、バインダ、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤からなることを特徴とする請求項１又は２に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項４】

前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記薬物含有速放層には、イブプロフェン５．００～３０．００ｗｔ％と崩壊剤０．５０～５．００ｗｔ％とが含まれていることを特徴とする請求項３に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項５】

前記薬物含有徐放層は成分として、イブプロフェン、前記徐放性重合体、充填剤、潤滑剤、流動促進剤からなることを特徴とする請求項１に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項６】

前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記薬物含有徐放層には、イブプロフェン３０．００～６５．００ｗｔ％と前記徐放性重合体５．００～２５．００ｗｔ％とが含まれていることを特徴とする請求項５に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項７】

前記薬物含有徐放層の質量と前記薬物含有速放層の質量との比が５．６：１～１．６６：１であることを特徴とする請求項１～６のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項８】

前記制御放出錠の形状は楕円状又はカプセル状であり、前記薬物含有速放層と薬物含有徐放層はそれぞれ前記イブプロフェン制御放出錠の上層と下層になることを特徴とする請求項１～７のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項９】

前記薬物含有速放層と薬物含有徐放層との間に介在しているコア層をさらに含み、前記コア層は速放性コア層又は徐放性コア層であることを特徴とする請求項１～８のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項１０】

前記コア層が徐放性コア層である場合、前記徐放性コア層は成分として、イブプロフェン、徐放性重合体、充填剤、潤滑剤、流動促進剤、腸溶性コーティングプレミックスからなり、

前記コア層が速放性コア層である場合、前記速放性コア層は成分として、イブプロフェン、充填剤、バインダ、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、腸溶性コーティングプレミックスからなることを特徴とする請求項９に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項１１】

前記コア層が徐放性コア層である場合、前記薬物含有徐放層と前記徐放性コア層中のイブプロフェン質量の合計と前記薬物含有速放層中のイブプロフェン質量との比が、２．２：１～７：１、３：１～７：１、４：１～７：１、２．５～７：１、６：１～７：１、２．２：１～３：１、２．２：１～４：１、２．２：１～５：１、２．２：１～６：１、３：１～４：１、４：１～５：１又は５：１～６：１であり、

前記薬物含有徐放層中のイブプロフェンの質量と前記徐放性コア層中のイブプロフェンの質量との比が、２７：１～３：１又は１９：１～４．６：１であり、前記コア層が速放性コア層である場合、前記薬物含有徐放層中のイブプロフェンの質量と、前記速放性コア層と前記薬物含有速放層中のイブプロフェン質量の合計との比が、２．２：１～７：１、３：１～７：１、４：１～７：１、２．５～７：１、６：１～７：１、２．２：１～３：１、２．２：１～４：１、２．２：１～５：１、２．２：１～６：１、３：１～４：１、４：１～５：１又は５：１～６：１であり、前記薬物含有速放層中のイブプロフェンの質量と前記速放性コア層中のイブプロフェンの質量との比が、１１：１～１：１又は１０：１～２：１であることを特徴とする請求項１０に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項１２】

前記充填剤は、独立して、乳糖、コーンスターチ、アルファ化デンプン及び微結晶性セルロースから選択される１種又は複数種であることを特徴とする請求項３～６、１０及び１１のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項１３】

前記バインダは、独立して、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポビドン、ヒド

ロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）及びヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）から選択される１種又は複数種であることを特徴とする請求項３、４及び１０のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項１４】

前記崩壊剤は、独立して、架橋カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ポビドンＰＶＰＰ及び低置換ヒドロキシプロピルセルロースＬ－ＨＰＣから選択される１種又は複数種であることを特徴とする請求項３、４及び１０のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項１５】

前記潤滑剤は、独立して、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸グリセリル、硬化ヒマシ油及びドデシル硫酸ナトリウムから選択される１種又は複数種であることを特徴とする請求項３～６及び１０～１４のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項１６】

前記流動促進剤は、独立して、コロイダルシリカ又はタルカムパウダであることを特徴とする請求項３～６及び１０～１５のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項１７】

前記徐放性重合体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとキサンタンガムの組み合わせであることを特徴とする請求項１、５、６及び１０のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項１８】

前記腸溶性コーティングプレミックスは、独立して、メタクリル酸共重合体、ポリ酢酸ビニルフタル酸エステル及びオパドライから選択される１種又は複数種であることを特徴とする請求項１０又は１１のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項１９】

前記イブプロフェン制御放出錠中、前記徐放性重合体中のヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有量は１～２５ｗｔ％であることを特徴とする請求項１７に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項２０】

前記イブプロフェン制御放出錠中、前記徐放性重合体中のヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有量は１．５８ｗｔ％～１６．９７ｗｔ％であることを特徴とする請求項１７に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項２１】

前記徐放性重合体中のヒドロキシプロピルメチルセルロースの粘度範囲は３～２０００ｍｐａ．ｓであることを特徴とする請求項１７に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項２２】

前記イブプロフェン制御放出錠中の徐放性重合体中のヒドロキシプロピルメチルセルロースはＥ３ＬＶ、Ｅ５ＬＶ、Ｅ６ＬＶ、Ｅ１５ＬＶ、Ｅ３０ＬＶ、Ｅ５０ＬＶ、Ｋ１００ＬＶ、ＳＨ５０、ＳＨ４００及びＳＨ１５００から選択される１種又は複数種であることを特徴とする請求項１７に記載のイブプロフェン制御放出錠。

【請求項２３】

薬物含有速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン及び充填剤を秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ、崩壊剤及び流動促進剤を加えて、予混合し、潤滑剤を加えて混合し、速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、

薬物含有徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン、徐放性重合体及び充填剤を秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤を加えて、予混合し、潤滑剤を加えて混合し、徐放層用顆粒を調製して用

意するステップｂと、
　処方量の薬物含有徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて予備打錠し、次に、処方量の薬物含有速放層用顆粒を打抜き型に入れて、打錠して錠剤にするステップｄと、を含む請求項１～８のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠の調製方法。
【請求項２４】
　ステップｄでは、予圧縮力は０．１～２ＫＮであり、本圧縮力は５～６０ＫＮであることを特徴とする請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
　ステップｄでは、予圧縮力は０．１～０．５ＫＮであり、本圧縮力は１０～５０ＫＮであることを特徴とする請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
　前記イブプロフェン制御放出錠は前記薬物含有速放層と薬物含有徐放層との間に介在しているコア層をさらに含み、
　薬物含有速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン及び充填剤を秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ、崩壊剤及び流動促進剤を加えて、予混合し、潤滑剤を加えて混合し、薬物含有速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、
　薬物含有徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン、徐放性重合体及び充填剤を秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤を加えて、予混合し、潤滑剤を加えて混合し、薬物含有徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、
　ステップａで調製した薬物含有速放層用顆粒の一部又はステップｂで調製した薬物含有徐放層用顆粒の一部とを打錠機の打抜き型に入れて、打錠してコア素錠にするステップｃと、
　処方量の腸溶性コーティングプレミックスを秤量し、アルコール溶液を用いて腸溶性コーティング液を調製し、ステップｃで打錠したコア素錠をコーティング機に入れて、調製した腸溶性コーティング液でコーティングし、コア層を調製して用意するステップｅと、
　処方量の薬物含有徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、コア層を徐放層上に載せ、予備打錠し、処方量の薬物含有速放層用顆粒を打抜き型に入れて、打錠して錠剤にするステップｆとを有する方法によって調製されることを特徴とする請求項９～１１のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠の調製方法。
【請求項２７】
　ステップｆでは、予圧縮力は０．１～２ＫＮであり、本圧縮力は５～６０ＫＮであることを特徴とする請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
　ステップｆでは、予圧縮力は０．１～０．５ＫＮであり、本圧縮力は１０～５０ＫＮであることを特徴とする請求項２６に記載の方法。
【請求項２９】
　薬物含有速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン及び充填剤を秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ、崩壊剤及び流動促進剤を加えて、予混合し、潤滑剤を加えて混合し、薬物含有速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、
　薬物含有徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン、徐放性重合体及び充填剤を秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤を加えて、予混合し、潤滑剤を加えて混合し、薬物含有徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、

ステップａで調製した薬物含有速放層用顆粒の一部又はステップｂで調製した薬物含有徐放層用顆粒の一部とを打錠機の打抜き型に入れて、打錠してコア素錠にするステップｃと、
処方量の腸溶性コーティングプレミックスを秤量し、アルコール溶液を用いて腸溶性コーティング液を調製し、ステップｃで打錠したコア素錠をコーティング機に入れて、調製した腸溶性コーティング液でコーティングし、コア層を調製して用意するステップｅと、
処方量の薬物含有徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、コア層を徐放層上に載せ、予備打錠し、処方量の薬物含有速放層用顆粒を打抜き型に入れて、打錠して錠剤にするステップｆと、を含む請求項１～１８のいずれか１項に記載のイブプロフェン制御放出錠の調製方法。

【請求項３０】
ステップｆでは、予圧縮力は０．１～２ＫＮであり、本圧縮力は５～６０ＫＮであることを特徴とする請求項２９に記載の方法。

【請求項３１】
ステップｆでは、予圧縮力は０．１～０．５ＫＮであり、本圧縮力は１０～５０ＫＮであることを特徴とする請求項２９に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２０年９月０８日に提出された、出願番号が２０２０１０９３４２８２．８の中国発明特許出願、及び２０２１年８月３１日に提出された、出願番号が２０２１１１００９６６６．Ｘの中国発明特許出願の優先権を主張しており、これらの内容を根拠とし、これらの内容は引用により全体として本明細書に組み込まれている。

【０００２】
本発明は医薬の技術分野に属し、具体的には、イブプロフェン制御放出錠及びその調製方法に関する。

【背景技術】
【０００３】
イブプロフェンは抗炎症、鎮痛、解熱作用を有し、現在最も広く使用されている鎮痛・解熱・抗炎症薬の１つである。１９６９年に初めてリウマチと痛みの治療に用いられた。現在では、重篤でない関節炎の症状である痛み、リウマチ、筋肉痛、腰痛、神経痛、頭痛（錠頭痛を含む）、歯痛、生理痛、発熱、風邪やインフルエンザなどの緩和と治療に使用されている。

【０００４】
痛みは世界的に大きな問題であり、世界の成人の約２０％が痛みに苦しんでいると推定されている。痛みは、うつ、仕事ができない、社会関係を中断する、自殺を考えるなど、さまざまな深刻な問題をもたらすため、痛みは人の正常な生活に影響を与える。

【０００５】
現在市販されているイブプロフェン薬品には、速放型と徐放型の２種類がある。速放剤形は放出が迅速であるが、イブプロフェンの半減期が短く（$t_{1/2}$約２時間）、薬物はインビボですぐに除去されるため、薬効が持続せず、患者は数回投与する必要がある。現在市販されている徐放剤形は所定の時間内に持続的に効果を発揮し、服薬回数を減らし、患者コンプライアンスを高めることができるが、服薬後に迅速に効果を発揮することができず、迅速に患者の病痛を低減させる作用を達成できない。

【０００６】
この分野では、迅速に効果を発揮して疼痛を抑制でき、しかも治療効果の持続時間が長く、１日１回服用し、すでに市販されているイブプロフェン品種よりも優れた鎮痛作用を有する製剤が必要であると同時に、この製剤の製造プロセスが安定的に制御可能であり、商業的な生産に適していることも求められる。

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
本発明の目的は、従来技術の欠点を解決するために、速放剤形と徐放剤形の利点を兼ね備え、患者に投与されると、効き目が早く、かつ薬効が持続でき、積極的な臨床応用価値があるイブプロフェン制御放出錠及びその調製方法を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本発明の上記の目的は以下の技術的解決手段によって実現される。
【０００９】
一態様では、本発明は、薬物含有速放層（すなわち、イブプロフェン薬物を含有する速放層、速放層ともいう）と薬物含有徐放層（すなわち、イブプロフェン薬物を含有する徐放層、徐放層ともいう）とからなり、前記薬物含有徐放層中のイブプロフェンの質量が前記薬物含有速放層中のイブプロフェンの質量よりも大きいイブプロフェン制御放出錠を提供する。
【００１０】
前記薬物含有徐放層中のイブプロフェンの質量と前記薬物含有速放層中のイブプロフェンの質量との比が７以下であり、好ましくは、前記薬物含有徐放層中のイブプロフェンの質量と前記薬物含有速放層中のイブプロフェンの質量との比が、７：１～２．２：１、３：１～７：１、４：１～７：１、２．５～７：１、６：１～７：１、２．２：１～３：１、２．２：１～４：１、２．２：１～５：１、２．２：１～６：１、３：１～４：１、４：１～５：１又は５：１～６：１の間である。
【００１１】
好ましくは、前記薬物含有速放層は成分として、イブプロフェン、充填剤、バインダ、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤からなり、好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記薬物含有速放層には、イブプロフェン５．００～３０．００ｗｔ％と崩壊剤０．５０～５．００ｗｔ％とが含まれており、好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記薬物含有速放層は成分として、イブプロフェン５．００～３０．００％、充填剤２．５０～１５．００％、バインダ１．００～５．００％、崩壊剤０．５０～５．００％、潤滑剤０．０５～０．５％、流動促進剤０．０５～０．５０％からなる。
【００１２】
より好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記薬物含有速放層は成分として、イブプロフェン６．０２～２３．０４％、充填剤４．７０～９．３７％、バインダ１．１３～２．７６％、崩壊剤０．６４～２．３５％、潤滑剤０．０８～０．１６％、流動促進剤０．１５～０．３２％からなる。
【００１３】
好ましくは、前記薬物含有徐放層は成分として、イブプロフェン、徐放性重合体、充填剤、潤滑剤、流動促進剤からなる。
【００１４】
好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記薬物含有速放層には、百イブプロフェン３０．００～６５．００ｗｔ％と徐放性重合体５．００～２５．００ｗｔ％とが含まれており、好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記薬物含有徐放層は、成分として、イブプロフェン３０．００～６５．００％、徐放性重合体５．００～２５．００％、充填剤１．５０～２５．００％、潤滑剤０．１０～０．５０％、流動促進剤０．１０～０．５０％からなる。
【００１５】
より好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記薬物含有徐放層は成分として、イブプロフェン３９．１６～５０．９８％、徐放性重合体１１．４４～２１．９７％、充填剤２．１３～１９．８２％、潤滑剤０．３４～０．４２％、流動促進剤０．１６～０．２１％からなる。

【００１６】
好ましくは、前記徐放性重合体は前記イブプロフェン制御放出錠を基準にキサンタンガム５～１０ｗｔ％を含む。
【００１７】
好ましくは、前記薬物含有徐放層の質量と前記薬物含有速放層の質量との比が５．６：１～１．６６：１である。
【００１８】
好ましくは、前記制御放出錠の形状は楕円状又はカプセル状である。前記薬物含有速放層と薬物含有徐放層はそれぞれ前記イブプロフェン制御放出錠の上層と下層になる。
【００１９】
イブプロフェン制御放出錠の外形は患者の服薬コンプライアンスに影響を与え、その形状は楕円状であることが好ましい。例えば、錠剤は、用量が８００ｍｇである場合、長さと幅が好ましくは２１ｘ１０ｍｍ、厚さが好ましくは５～９ｍｍである。錠剤のサイズは用量及び１錠重量に応じて適切に調整してもよい。
【００２０】
好ましくは、前記制御放出錠の打錠において、予圧縮力の範囲は０．１～２ＫＮ、好ましくは０．１～０．５ＫＮであり、本圧縮力の範囲は５～６０ＫＮ、好ましくは１０～５０ＫＮである。
【００２１】
好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠は前記薬物含有速放層と薬物含有徐放層との間に介在しているコア層をさらに含む。
【００２２】
好ましくは、前記コア層は速放性コア層又は徐放性コア層である。
【００２３】
好ましくは、前記コア層が徐放性コア層である場合、前記薬物含有徐放層と前記徐放性コア層中のイブプロフェン質量の合計と前記薬物含有速放層中のイブプロフェン質量との比が、２．２：１～７：１、３：１～７：１、４：１～７：１、２．５～７：１、６：１～７：１、２．２：１～３：１、２．２：１～４：１、２．２：１～５：１、２．２：１～６：１、３：１～４：１、４：１～５：１又は５：１～６：１であり、前記薬物含有徐放層中のイブプロフェンの質量と前記徐放性コア層中のイブプロフェンの質量との比が、２７：１～３：１又は１９：１～４．６：１である。
【００２４】
前記コア層が速放性コア層である場合、前記薬物含有徐放層中のイブプロフェンの質量と、前記速放性コア層と前記薬物含有速放層中のイブプロフェン質量の合計との比が、２．２：１～７：１、３：１～７：１、４：１～７：１、２．５～７：１、６：１～７：１、２．２：１～３：１、２．２：１～４：１、２．２：１～５：１、２．２：１～６：１、３：１～４：１、４：１～５：１又は５：１～６：１であり、前記薬物含有速放層中のイブプロフェンの質量と前記速放性コア層中のイブプロフェンの質量との比が、１１：１～１：１又は１０：１～２：１である。
【００２５】
好ましくは、前記コア層の錠剤形状は直径７ｍｍ以下（例えば６ｍｍ）の円状であり、コアの重量は錠剤全体の重量の６．６３～１３．３２％を占める。
【００２６】
好ましくは、前記徐放性コア層は成分として、イブプロフェン、徐放性重合体、充填剤、潤滑剤、流動促進剤、腸溶性コーティングプレミックスからなる。
【００２７】
好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記徐放性コア層は成分として、イブプロフェン２．００～１０．００％、徐放性重合体０．５０～５．００％、充填剤０．５０～５．００％、潤滑剤０．０１～２．００％、流動促進剤０．０１～２．００％、腸溶性コーティングプレミックス０．５００～５．００％からなる。

【００２８】
より好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記徐放性コア層は、成分として、イブプロフェン２．５０～７．５０％、徐放性重合体１．００～３．００％、充填剤１．００～３．００％、潤滑剤０．０３～１．００％、流動促進剤０．０１～１．００％、腸溶性コーティングプレミックス０．５０～３．００％からなる。
【００２９】
好ましくは、前記速放性コア層は成分として、イブプロフェン、充填剤、バインダ、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、腸溶性コーティングプレミックスからなる。
【００３０】
好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記速放性コア層は、成分として、イブプロフェン３．００～１５．００％、充填剤０．３０～５．００％、バインダ０．５０～８．００％、崩壊剤０．２０～５．００％、潤滑剤０．０５～２．００％、流動促進剤０．０１～２．００％、腸溶性コーティングプレミックス０．５０～５．００％からなる。
【００３１】
より好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記速放性コア層は成分として、イブプロフェン２．００～１０．００％、充填剤０．５０～３．００％、バインダ０．５０～５．００％、崩壊剤０．２０～２．００％、潤滑剤０．０３～１．００％、流動促進剤０．０１～１．００％、腸溶性コーティングプレミックス０．５０～３．００％からなる。
【００３２】
好ましくは、前記薬物含有速放層、前記薬物含有徐放層、前記速放性コア層及び前記徐放性コア層中の充填剤は、独立して、乳糖、コーンスターチ、アルファ化デンプン及び微結晶性セルロースから選択される１種又は複数種、好ましくはコーンスターチ、アルファ化デンプン又は微結晶性セルロースである。
【００３３】
好ましくは、前記薬物含有速放層と前記速放性コア層中のバインダは、独立して、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポビドン、及びヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）から選択される１種又は複数種、好ましくはポビドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）である。
【００３４】
好ましくは、前記薬物含有速放層と前記速放性コア層中の崩壊剤は、独立して、架橋カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ポビドンＰＶＰＰ及び低置換ヒドロキシプロピルセルロースＬ－ＨＰＣから選択される１種又は複数種、好ましくは架橋カルボキシメチルスターチナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムである。
【００３５】
好ましくは、前記薬物含有速放層、前記薬物含有徐放層、前記速放性コア層及び前記徐放性コア層中の潤滑剤は、独立して、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸グリセリル、硬化ヒマシ油及びドデシル硫酸ナトリウムから選択される１種又は複数種、好ましくはステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸である。
【００３６】
好ましくは、前記薬物含有速放層、前記薬物含有徐放層、前記速放性コア層及び前記徐放性コア層中の流動促進剤は、独立して、コロイダルシリカ又はタルカムパウダ、好ましくはコロイダルシリカである。
【００３７】
好ましくは、前記薬物含有徐放層と前記徐放性コア層中の徐放性重合体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとキサンタンガムの組み合わせである。
【００３８】

好ましくは、前記速放性コア層と前記徐放性コア層中の腸溶性コーティングプレミックスはメタクリル酸共重合体、ポリ酢酸ビニルフタル酸エステル及びオパドライのうちの１種又は複数種、好ましくはメタクリル酸共重合体である。

【００３９】

好ましくは、前記制御放出錠中のキサンタンガム（ＸＧ）の含有量は５．００～１０．００％である。この物質の含有量は薬物放出の制御に重要な役割を果たしており、本発明は、処方中のキサンタンガムの割合が１０％よりも大きい場合、以下の問題を引き起こすことを発見した。（１）湿式法造粒は造粒液中の有機溶剤を極めて大きな割合で増加する必要があり、そうでない場合、湿式法造粒過程において、篩の目詰まりが深刻になり、収率が急激に低下し、ひいてはプロセスが進行できないことがある。（２）造粒液中の有機溶剤の割合を高めることは、それ自体がコストを増加させ、また、プロセスの危険性を増加させると同時に、生産設備に爆発防止施設を配備する必要があり、生産コストを大幅に増加させる。（３）造粒液中の有機溶剤の割合を高めることはまた、最終錠剤中の有機溶剤の残留量を増加させ、錠剤の安全上のリスクを増大させる。（４）キサンタンガム自体の特殊な性質のため、処方中のその割合が１０％よりも大きくなると、顆粒の打錠性の低下を招き、錠剤の硬度を高めることができなくなり、正常な硬度の要求を満たせず、錠剤のフライアビリティが不合格になるという問題が生じやすく、またクラックの問題を招くこともある。（５）処方中のキサンタンガムの割合が１０％よりも大きい場合、錠剤について加速安定性を所定時間調べた結果、インビトロ溶出速度が顕著に速まるという問題も生じる（図９を参照）。（６）処方中のキサンタンガムの割合が１０％以上である場合、イブプロフェンの打錠時のスティッキングの問題が深刻になる。したがって、本願では、キサンタンガムの割合を５．００～１０．００％に下げるように処方を調整することにより、以上のすべての問題を回避でき、しかも、インビボで２４時間持続して薬効を維持するという目的を達成できる。

【００４０】

好ましくは、前記イブプロフェン制御放出錠を基準に、前記徐放性重合体中のヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）の含有量は１～２５％、好ましくは１．５８％～１６．９７％である。

【００４１】

好ましくは、前記徐放性重合体中のヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）の粘度範囲は３～２０００ｍｐａ．ｓである。

【００４２】

好ましくは、前記制御放出錠中の徐放性重合体中のヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）はＥ３ＬＶ、Ｅ５ＬＶ、Ｅ６ＬＶ、Ｅ１５ＬＶ、Ｅ３０ＬＶ、Ｅ５０ＬＶ、Ｋ１００ＬＶ、ＳＨ５０、ＳＨ４００及びＳＨ１５００から選択される１種又は複数種である。

【００４３】

前記イブプロフェン制御放出錠においては、前記徐放性重合体中のヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）は薬物放出の控制に重要な役割を果たし、前記徐放性重合体中のＨＰＭＣの処方中の割合の最適範囲は１．５８％～１６．９７％であり、ＨＰＭＣの粘度は薬物の溶出に対して重要であり、最適粘度範囲は３～２０００ｍｐａ．ｓであり、本願では、ＨＰＭＣはＥ３ＬＶ、Ｅ５ＬＶ、Ｅ６ＬＶ、Ｅ１５ＬＶ、Ｅ３０ＬＶ、Ｅ５０ＬＶ、Ｋ１００ＬＶ、ＳＨ５０、ＳＨ４００及びＳＨ１５００から選択される１種又は複数種である。

【００４４】

前記イブプロフェン制御放出錠の１錠重量は用量の増加に応じて増加する。例えば用量が８００ｍｇである場合、徐放層の１錠重量の範囲は６２５ｍｇ～１４００ｍｇ、速放層の１錠重量の範囲は２５０ｍｇ～３７５ｍｇである。例えば用量が８００ｍｇである場合、空腹時にヒトＰＫ実験を行った結果、１ｈ～２４ｈの血中濃度は５．０μｇ／ｍｌに達する。

【００４５】
別の態様では、本発明は、
薬物含有速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン及び充填剤を秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ、崩壊剤及び流動促進剤を加えて、予混合し、潤滑剤を加えて混合し、薬物含有速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、
【００４６】
薬物含有徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン、徐放性重合体及び充填剤を秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤を加えて、予混合し、潤滑剤を加えて混合し、薬物含有徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、
【００４７】
処方量の薬物含有徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて予備打錠し、次に、処方量の薬物含有速放層用顆粒を打抜き型に入れて、打錠して錠剤にするステップｄと、を含むイブプロフェン制御放出錠の調製方法を提供する。
【００４８】
好ましくは、本発明は、
薬物含有速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン及び充填剤を秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ、崩壊剤及び流動促進剤を加えて、予混合し、潤滑剤を加えて混合し、薬物含有速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、
薬物含有徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン、徐放性重合体及び充填剤を秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤を加えて、予混合し、潤滑剤を加えて混合し、薬物含有徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、
調製した薬物含有速放層又は薬物含有徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、打錠してコア素錠にするステップｃと、
処方量の腸溶性コーティングプレミックスを秤量し、アルコール溶液を用いて腸溶性コーティング液を調製し、ステップｃで打錠したコア素錠をコーティング機に入れて、調製した腸溶性コーティング液でコーティングし、コア層を調製して用意するステップｅと、
処方量の徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、コア層を徐放層上に載せ、予備打錠し、次に、処方量の速放層用顆粒を打抜き型に入れて、打錠して錠剤にするステップｆと、を含むイブプロフェン制御放出錠の調製方法を提供する。
【００４９】
好ましくは、ステップｄ又はｆでは、前記予圧縮力は０．１～２ＫＮ、好ましくは０．１～０．５ＫＮであり、本圧縮力は５～６０ＫＮ、好ましくは１０～５０ＫＮである。前記イブプロフェン制御放出錠の打錠においては、予備打錠圧力は錠剤の硬度及びフライアビリティに対して重要であり、予備打錠圧力が低すぎると、充填量が不十分であり、所望の１錠重量を実現できず、予備打錠圧力が高すぎると、クラックが発生し、予圧縮力の最適範囲は０．１～０．５ＫＮである。本圧縮力も錠剤の硬度及びフライアビリティに影響し、本圧縮力が低すぎると、所望の硬度を実現できず、フライアビリティが不良になり、予備打錠圧力が高すぎると、クラック又は硬度が限界を超え、本圧縮力の最適範囲は１０～５０ＫＮである。
【発明の効果】
【００５０】
本発明に係るイブプロフェン制御放出錠は即効性と持効性を兼ね備え、その調製プロセ

スが制御されやすく、スケールアップが容易であり、調製過程において不純物を生じることがなく、調製されたイブプロフェン制御放出錠は、安定的な構造を有するため、所定の薬物放出パターンを確保する。好ましい実施形態では、本発明は以下の技術的効果を有する。８００ｍｇ規格の錠剤を例にして、本発明の試験の前記溶出条件では、１ｈインビトロ溶出度は２０％～４０％であり、１８ｈインビトロ溶出度は９０％を超え、空腹条件では、薬物１錠を服用すると、薬物含有速放層は迅速に崩解して薬物を放出し、イブプロフェンは迅速に効果を果たし、疼痛を抑制する作用を発揮し、また、薬物含有徐放層は薬物を制御して徐放させ、１～２４時間内の体内血中濃度は５．０μｇ／ｍｌに達し、すなわち、本発明に係るイブプロフェン錠剤を１錠服用すると、２４時間の長時間の鎮痛効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【００５１】

【図１】本願のイブプロフェン制御放出錠の構造概略図（コア無し）である。

【図２】本願のイブプロフェン制御放出錠の構造概略図（コア有り）である。

【図３】実施例１～５のイブプロフェン制御放出錠のインビトロ溶出曲線である。

【図４】実施例７～８のイブプロフェン制御放出錠のインビトロ溶出曲線である。

【図５】処方Ｉ、ＩＩのインビトロ溶出曲線である。

【図６】実施例２、５のイブプロフェン制御放出錠のインビボ曲線である。

【図７】実施例７のイブプロフェン制御放出錠のインビボ曲線である。

【図８】実施例２及びイブプロフェン市販品の体内血中濃度曲線である。

【図９】キサンタンガムの各割合での処方の安定溶出を比較したものである。

【発明を実施するための形態】

【００５２】

以下、実施例によって本発明についてさらに詳細に説明する。

【実施例】

【００５３】

以下の実施例に使用される溶出条件は以下のとおりである。パドル法＋回転バスケット法、溶出媒体はｐＨ７．２のリン酸緩衝液＋２％ＳＤＳ、９００ｍＬであり、回転数は２００ｒｐｍであり、溶液温度は３７℃である。

【００５４】

実施例１　１０００錠のイブプロフェン制御放出錠（コア無し）の調製

１０００錠のイブプロフェン制御放出錠を調製することを例に、その各組成成分及び使用量を以下の表に示す。

【００５５】

【表１】

錠層	処方	質量（g）
速放層	イブプロフェン	100.00
	アルファ化デンプン	96.20
	架橋カルボキシメチルスターチナトリウム	31.20
	カルボキシメチルセルロースナトリウム	18.81
	タルカムパウダ	2.50
	ステアリン酸	1.32
徐放層	イブプロフェン	700.00
	キサンタンガム	82.50
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	280.01
	微結晶性セルロース	327.03
	コロイダルシリカ	3.50
	ステアリン酸	6.93

【００５６】
本発明の実施例１のイブプロフェン制御放出錠の調製方法は、
速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン１００．００ｇ、充填剤９６．２０ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ１８．８１ｇ、崩壊剤３１．２０ｇ、流動促進剤２．５０ｇを加えて、予混合し、潤滑剤１．３２ｇを加えて混合し、速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、
徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン７００．００ｇ、徐放性重合体３６２．５１ｇ、充填剤３２７．０３ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤３．５０ｇを加えて、予混合し、潤滑剤６．９３ｇを加えて混合し、徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、
処方量の徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、０．５ＫＮで予備打錠し、次に、処方量の速放層用顆粒を打抜き型に入れて、本圧縮力１０ＫＮで打錠して錠剤にするステップｃと、を含む。
【００５７】
実施例２　２０００錠のイブプロフェン制御放出錠（コア無し）の調製
２０００錠のイブプロフェン制御放出錠を調製することを例に、その各組成成分及び使用量を以下の表に示す。
【００５８】
【表２】

錠層	処方	質量（g）
速放層	イブプロフェン	300.00
	アルファ化デンプン	114.50
	微結晶性セルロース	71.40
	架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム	60.00
	ポビドン K30	44.88
	コロイダルシリカ	6.12
	ステアリン酸マグネシウム	3.05
徐放層	イブプロフェン	1300.00
	キサンタンガム	178.50
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	292.50
	微結晶性セルロース	164.50
	コロイダルシリカ	4.85
	ステアリン酸マグネシウム	9.70

【００５９】
本発明の実施例２のイブプロフェン制御放出錠の調製方法は、
速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン３００．００ｇ、充填剤１８５．９０ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ４４．８８ｇ、崩壊剤６０．００ｇ、流動促進剤６．１２ｇを加えて、予混合し、潤滑剤３．０５ｇを加えて混合し、速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、
徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン１３００．００ｇ、徐放性重合体４７１．００ｇ、充填剤１６４．５０ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を

１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤４．８５ｇを加えて、予混合し、潤滑剤９．７０ｇを加えて混合し、徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、
処方量の徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、０．４ＫＮで予備打錠し、次に、処方量の速放層用顆粒を打抜き型に入れて、本圧縮力２０ＫＮで打錠して錠剤にするステップｃと、を含む。

【００６０】

実施例３　８００錠のイブプロフェン制御放出錠（コア無し）の調製

８００錠のイブプロフェン制御放出錠を調製することを例に、その各組成成分及び使用量を以下の表に示す。

【００６１】

【表３】

錠層	処方	質量（g）
速放層	イブプロフェン	160.00
	微結晶性セルロース	22.00
	コーンスターチ	35.10
	架橋ポビドン	19.50
	HPMC　E4	19.50
	コロイダルシリカ	2.60
	フマル酸ステアリルナトリウム	1.30
徐放層	イブプロフェン	480.00
	キサンタンガム	75.50
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	68.40
	微結晶性セルロース	55.00
	コロイダルシリカ	1.70
	硬化ヒマシ油	3.40

【００６２】

本発明の実施例３のイブプロフェン制御放出錠の調製方法は、
速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン１６０．００ｇ、充填剤５７．１０ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ１９．５０ｇ、崩壊剤１９．５０ｇ、流動促進剤２．６０ｇを加えて、予混合し、潤滑剤１．３０ｇを加えて混合し、速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、
徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン４８０．００ｇ、徐放性重合体１４３．９０ｇ、充填剤５５．００ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤１．７０ｇを加えて、予混合し、潤滑剤３．４０ｇを加えて混合し、徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、
処方量の徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、０．３ＫＮで予備打錠し、次に、処方量の速放層用顆粒を打抜き型に入れて、本圧縮力３０ＫＮで打錠して錠剤にするステップｃと、を含む。

【００６３】

実施例４　１０００錠のイブプロフェン制御放出錠（コア無し）の調製

１０００錠のイブプロフェン制御放出錠を調製することを例に、その各組成成分及び使用量を以下の表に示す。

【００６４】

【表４】

錠層	処方	質量（g）
速放層	イブプロフェン	250.00
	乳糖	51.00
	低置換ヒドロキシプロピルセルロース	17.50
	ヒドロキシプロピルメチルセルロースE5	26.26
	コロイダルシリカ	3.50
	ベヘン酸グリセリル	1.74
徐放層	イブプロフェン	550.00
	キサンタンガム	108.50
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	17.14
	微結晶性セルロース	53.82
	コロイダルシリカ	1.84
	ステアリン酸マグネシウム	3.70

【００６５】
本発明の実施例４のイブプロフェン制御放出錠の調製方法は、
速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン２５０．００ｇ、充填剤５１．００ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ２６．２６ｇ、崩壊剤１７．５０ｇ、流動促進剤３．５０ｇを加えて、予混合し、潤滑剤１．７４ｇを加えて混合し、速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、
徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン５５０．００ｇ、徐放性重合体１２５．６４ｇ、充填剤５３．８２ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤１．８４ｇを加えて、予混合し、潤滑剤３．７０ｇを加えて混合し、徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、
処方量の徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、０．１ＫＮで予備打錠し、次に、処方量の速放層用顆粒を打抜き型に入れて、本圧縮力５０ＫＮで打錠して錠剤にするステップｃとを含む。
【００６６】
実施例５　５００錠のイブプロフェン制御放出錠（コア無し）の調製
５００錠のイブプロフェン制御放出錠を調製することを例に、その各組成成分及び使用量を以下の表に示す。
【００６７】

【表５】

錠層	処方	質量（ｇ）
速放層	イブプロフェン	150.00
	微結晶性セルロース	15.96
	架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.69
	ヒドロキシプロピルセルロース	14.07
	タルカムパウダ	1.89
	ドデシル硫酸ナトリウム	0.90
徐放層	イブプロフェン	250.00
	キサンタンガム	56.10
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5.10
	微結晶性セルロース	8.87
	コロイダルシリカ	0.80
	ステアリン酸マグネシウム	1.62

【００６８】

本発明の実施例５のイブプロフェン制御放出錠の調製方法は、

速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン１５０．００ｇ、充填剤１５．９６ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、加入バインダ１４．０７ｇ、崩壊剤４．６９ｇ、流動促進剤１．８９ｇを加えて、予混合し、潤滑剤０．９０ｇを加えて混合し、速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、

徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン２５０．００ｇ、徐放性重合体６１．２０ｇ、充填剤８．８７ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、動促進剤０．８０ｇを加えて、予混合し、潤滑剤１．６２ｇを加えて混合し、徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、

処方量の徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、０．１ＫＮで予備打錠し、次に、処方量の速放層用顆粒を打抜き型に入れて、本圧縮力５０ＫＮで打錠して錠剤にするステップｃと、を含む。

【００６９】

実施例６　５００錠のイブプロフェン制御放出錠（コア無し）の調製

５００錠のイブプロフェン制御放出錠を調製することを例に、その各組成成分及び使用量を以下の表に示す。

【００７０】

【表６】

錠層	処方	質量（ｇ）
速放層	イブプロフェン	75.00
	アルファ化デンプン	28.62
	微結晶性セルロース	17.85
	架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム	14.98
	ポビドンK30	11.22
	コロイダルシリカ	1.54
	ステアリン酸マグネシウム	0.78
徐放層	イブプロフェン	325.00
	キサンタンガム	76.50
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	73.13
	微結晶性セルロース	9.24
	コロイダルシリカ	1.22
	ステアリン酸マグネシウム	2.42

【００７１】

本発明の実施例６のイブプロフェン制御放出錠の調製方法は、

速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン７５．００ｇ、充填剤４６．４７ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ１１．２２ｇ、崩壊剤１４．９８ｇ、流動促進剤１．５４ｇを加えて、予混合し、潤滑剤０．７８ｇを加えて混合し、速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、

徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン３２５．００ｇ、徐放性重合体１４９．６３ｇ、充填剤９．２７ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤１．２２ｇを加えて、予混合し、潤滑剤２．４２ｇを加えて混合し、徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、

処方量の徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、０．４ＫＮで予備打錠し、次に、処方量の速放層用顆粒を打抜き型に入れて、本圧縮力２０ＫＮで打錠して錠剤にするステップｃと、を含む。

【００７２】

実施例１～５の錠剤の構造図を図１に示す。前述の溶出方法によって実施例１～５のイブプロフェン制御放出錠のインビトロ放出及び実施例２、５のイブプロフェン制御放出錠の空腹時の体内血中濃度を検出し、これらの結果をそれぞれ図３及び図６に示す。

【００７３】

実施例１～４の１～２４ｈ血中濃度はすべて５．０μｇ／ｍｌに達し、いずれも４．０μｇ／ｍｌよりも高く、実施例５の２４ｈ血中濃度は３．２５μｇ／ｍｌしかなく、２４ｈの長時間の鎮痛効果が得られない。

【００７４】

実施例７　１０００錠のイブプロフェン制御放出錠（コア有り）の調製

１０００錠のイブプロフェン制御放出錠を調製することを例に、その各組成成分及び使用量を以下の表に示す。

【００７５】

【表７】

錠層	処方	質量（ｇ）
速放層	イブプロフェン	100.00
	コーンスターチ	59.12
	微結晶性セルロース	37.02
	架橋カルボキシメチルスターチナトリウム	31.25
	カルボキシメチルセルロースナトリウム	18.76
	コロイダルシリカ	2.50
	ステアリン酸マグネシウム	1.33
徐放性コア層	イブプロフェン	50.00
	キサンタンガム	5.98
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	19.92
	微結晶性セルロース	23.45
	コロイダルシリカ	0.20
	ステアリン酸マグネシウム	0.50
	腸溶性コーティングプレミックス	9.96
徐放層	イブプロフェン	650.00
	キサンタンガム	76.70
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	260.00
	微結晶性セルロース	303.65
	コロイダルシリカ	3.16
	ステアリン酸マグネシウム	6.50

【００７６】

本発明の実施例７のイブプロフェン制御放出錠の調製方法は、

速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン１００．００ｇ、充填剤９６．１４ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ１８．７６ｇ、崩壊剤３１．２５ｇ、流動促進剤２．５０ｇを加えて、予混合し、潤滑剤１．３３ｇを加えて混合し、速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、

徐放性コア層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン５０．００ｇ、徐放性重合体２５．９０ｇ、充填剤２３．４５ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤０．２０ｇを加えて、予混合し、潤滑剤０．５０ｇを加えて混合し、徐放層用顆粒を調製して用意するステップｂと、

徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン６５０．００ｇ、徐放性重合体３３６．７０ｇ、充填剤３０３．６５ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤３．１６ｇを加えて、予混合し、潤滑剤６．５０ｇを加えて混合し、徐放層用顆粒を調製して用意するステップｃと、

調製した徐放性コア層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、打錠してコア素錠にするステップｄと、

処方量の腸溶性コーティングプレミックス９．９６ｇを秤量し、９５％アルコール溶液を用いて固形分９．９％腸溶性コーティング液を調製し、ステップｄで打錠したコア素錠をコーティング機に入れて、調製した腸溶性コーティング液でコーティングし、コア層を調製して用意するステップＥと、

処方量の徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、コア層を徐放層上に載せ、０．５

ＫＮで予備打錠し、次に、処方量の速放層用顆粒を打抜き型に入れて、本圧縮力１０ＫＮで打錠して錠剤にするステップｆと、を含む。

【００７７】

実施例８　８００錠のイブプロフェン制御放出錠（コア有り）の調製

８００錠のイブプロフェン制御放出錠を調製することを例に、その各組成成分及び使用量を以下の表に示す。

【００７８】

【表８】

錠層	処方	質量（g）
速放層	イブプロフェン	120.00
	微結晶性セルロース	85.32
	架橋カルボキシメチルスターチナトリウム	5.82
	ポビドンK30	17.28
	コロイダルシリカ	2.36
	ステアリン酸マグネシウム	1.18
速放性コア層	イブプロフェン	80.00
	微結晶性セルロース	8.46
	架橋カルボキシメチルスターチナトリウム	2.46
	ポビドンK30	7.55
	ステアリン酸マグネシウム	1.00
	ステアリン酸マグネシウム	0.45
	腸溶性コーティングプレミックス	9.64
徐放層	イブプロフェン	440.00
	キサンタンガム	89.87
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	14.20
	微結晶性セルロース	19.37
	コロイダルシリカ	1.46
	ステアリン酸マグネシウム	3.18

【００７９】

本発明の実施例８のイブプロフェン制御放出錠の調製方法は、

速放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン１２０．００ｇ、充填剤８５．３２ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ１７．２８ｇ、崩壊剤５．８２ｇ、流動促進剤２．３６ｇを加えて、予混合し、潤滑剤１．１８ｇを加えて混合し、速放層用顆粒を調製して用意するステップａと、

速放性コア層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン８０．００ｇ、充填剤８．４６ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、バインダ７．５５ｇ、崩壊剤２．４６ｇ、流動促進剤１．００ｇを加えて、予混合し、潤滑剤０．４５ｇを加えて混合し、速放性コア層用顆粒を調製して用意するステップｂと、

徐放層を調製するのに必要な処方量のイブプロフェン４４０．００ｇ、徐放性重合体１０４．０７ｇ、充填剤１９．３７ｇを秤量し、精製水又はアルコール溶液を用いて湿式造粒を行い、湿潤顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、乾燥し、乾燥顆粒を１，０００～８，０００μｍ篩にかけて、流動促進剤１．４６ｇを加えて、予混合し、潤滑剤３．１８ｇを加えて混合し、徐放層用顆粒を調製して用意するステップｃと、

調製した速放性コア層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、打錠してコア素錠にするス

テップｄと、
処方量の腸溶性コーティングプレミックス９．６４ｇを秤量し、９５％アルコール溶液を用いて固形分９．９％腸溶性コーティング液を調製し、ステップｄで打錠したコア素錠をコーティング機に入れて、調製した腸溶性コーティング液でコーティングし、コア層を調製して用意するステップｅと、
処方量の徐放層用顆粒を打錠機の打抜き型に入れて、コア層を徐放層上に載せ、０．１ＫＮで予備打錠し、次に、処方量の速放層用顆粒を打抜き型に入れて、本圧縮力５０ＫＮで打錠して錠剤にするステップｆと、を含む。

【００８０】

上記方法で調製した錠剤の構造図を図２に示す。実施例７～８のインビトロ溶出データ及び実施例７のインビボデータをそれぞれ図４及び図７に示す。

【００８１】

実施例９

本実施例では、各処方（実施例２、実施例３及び市販品）の体内血中濃度を検証した。市販品の基本的な情報を以下の表に示す。

【００８２】

【表９】

商品名	メーカー	バッチ番号	仕様備考
Advil	Pfizer Consumer Healthcare, a division of Pfizer Canada Inc	L50926	速放 200 mg
Advil®12Hour	Pfizer Consumer Healthcare, a division of Pfizer Canada Inc	W61840	速放 200 mg＋徐放 400 mg
Brufen®Retard	Mylan Products Ltd.	85068PC	徐放 800 mg
IBU™	Dr. Reddy's Laboratories LA LLC.	L700164	速放 800 mg

【００８３】

現在市販されているイブプロフェン薬品には、速放型（Ａｄｖｉｌ、ＩＢＵ^{TM}）と徐放型（Ｂｒｕｆｅｎ$^{(R)}$ Ｒｅｔａｒｄ）の２種類がある。速放剤形は放出が迅速であるが、イブプロフェンの半減期が短く（$t_{1/2}$約２時間）、薬物はインビボですぐに除去されるため、薬効が持続せず、患者は数回投与する必要がある。現在市販されている徐放剤形は所定の時間内に持続的に効果を発揮し、服薬回数を減らし、患者コンプライアンスを高めることができるが、服薬後に迅速に効果を発揮することができず、迅速に患者の病痛を低減させる作用を達成できない。現在市販されている唯一な速放・徐放両用製剤（Ａｄｖｉｌ$^{(R)}$１２Ｈｏｕｒ）は服薬するとすぐに効果を発揮できるが、２４ｈ持続して効果があることを実現できず、１日に２回の服薬を必要とする。

【００８４】

図８に示す実験結果により、実施例２は、０～４ｈの血中濃度がＡｄｖｉｌ、Ａｄｖｉｌ$^{(R)}$１２ Ｈｏｕｒ、Ｂｒｕｆｅｎ$^{(R)}$ Ｒｅｔａｒｄの市販製剤よりも高く、迅速に効果を発揮することができ、１２～２４ｈの血中濃度が、ＩＢＵ^{TM} ８００ｍｇ速放錠よりも高く、薬効時間が１２ｈから２４ｈに延長することが明らかになった。

【００８５】

実施例１０

本実施例では、キサンタンガムの各割合（実施例２及び実施例６）での処方の安定溶出を検証し、その結果を図９に示し、その結果により、処方中のキサンタンガムの割合が１０％よりも大きい場合、加速安定性を所定時間調べた結果、錠剤のインビトロ溶出速度が顕著に速まるという問題が生じることが明らかになった。

【００８６】

また、キサンタンガムの各割合（実施例２、実施例４及び実施例５）では、放出錠の硬度及びフライアビリティの制御をさらに検証し、結果を以下の表に示す。

【００８７】

【表１０】

実施例	キサンタンガム割合	硬度N	フライアビリティ%	クラックの有無
実施例2	7%	150-230	0.02	無
実施例4	10%	120-170	0.09	無
実施例5	11%	70-100	0.12	有

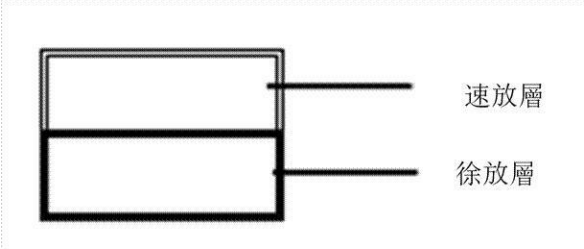
【００８８】
以上より、処方中のキサンタンガムの割合が１０％よりも大きい場合、硬度が低く、フライアビリティが不合格となった（クラック）場合があることが分かった。
【００８９】
以上のように、処方中のキサンタンガムの割合が１０％よりも大きい場合、血中濃度は鎮痛効果（実施例５の空腹時血中濃度の検査データ）を実現できないだけではなく、配方は量産に適していない。
【００９０】
実施例１１
本実施例では、速放層と徐放層を組み合わせた処方Ｉ及び処方ＩＩの効果を検証し、処方Ｉ及び処方ＩＩの具体的な組成を以下に示す。
【００９１】
【表１１】

錠層／割合	規格／1錠重量／処方	処方I	処方II
速放層	規格	200 mg	200 mg
	1錠重量	400 mg	400 mg
	イブプロフェン	20.00%	20.00%
	充填剤（微結晶性セルロース）	14.40%	14.40%
	崩壊剤（架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）	2.00%	2.00%
	バインダ（ポビドンK30）	3.00%	3.00%
	流動促進剤（コロイダルシリカ）	0.20%	0.40%
	潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム）	0.40%	0.20%
徐放層	規格	400 mg	400 mg
	1錠重量	600 mg	600 mg
	イブプロフェン	40.00%	40.00%
	徐放性重合体（HPMC－K100LV）	12.00%	/
	徐放性重合体（HPMC－K100M）	/	18.00
	充填剤（微結晶性セルロース）	6.00%	/
	流動促進剤（コロイダルシリカ）	1.40%	1.40%
	潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム）	0.60%	0.60%

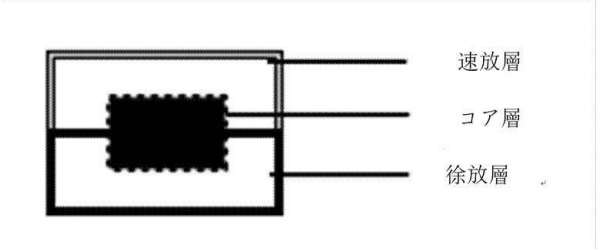
【００９２】
処方Ｉでは、徐放性重合体はＨＰＭＣ－Ｋ１００ＬＶであって、含有量が１２％であり、徐放層と速放層中のイブプロフェンの比は２である。インビトロ溶出試験を行い、その結果を図５に示し、その結果により、処方Ｉでは、徐放層薬物は１２時間で完全に放出され、２４時間の長時間の鎮痛は実現できないことが明らかになった。
【００９３】
処方ＩＩでは、徐放性重合体はＨＰＭＣ－Ｋ１００Ｍであって、含有量が１８％であり、徐放層と速放層中のイブプロフェンの比は２である。インビトロ溶出試験を行い、その結果を図５に示し、その結果により、処方ＩＩでは、２４ｈ持続して放出するが、放出溶出度が６％しかなく、放出が不十分であり、所望の血中濃度を実現できず、すなわち、長時間の鎮痛を実現できないことが明らかになった。

【図面】

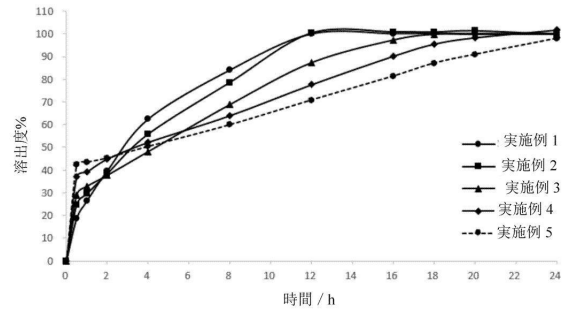
【図１】



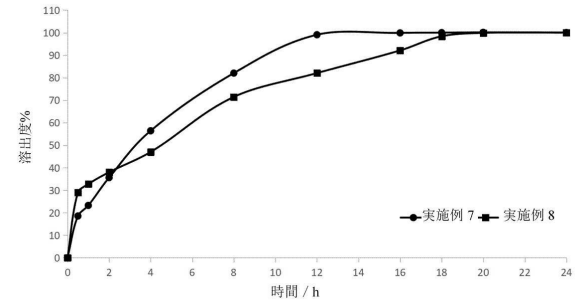
【図２】



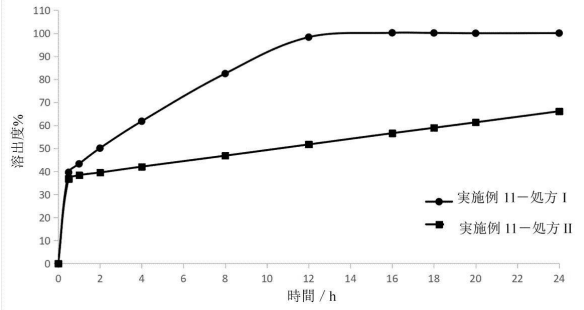
【図３】



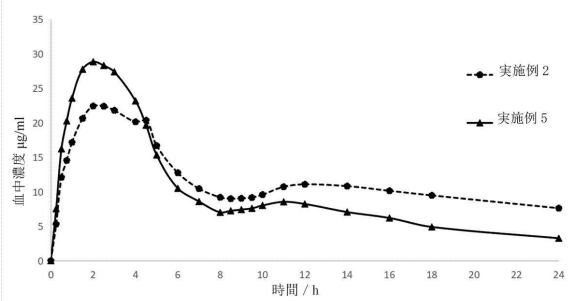
【図４】



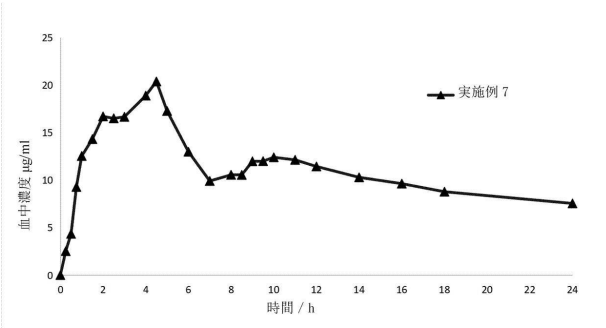
【図５】



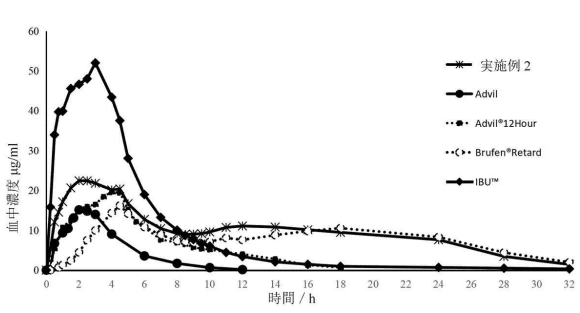
【図６】



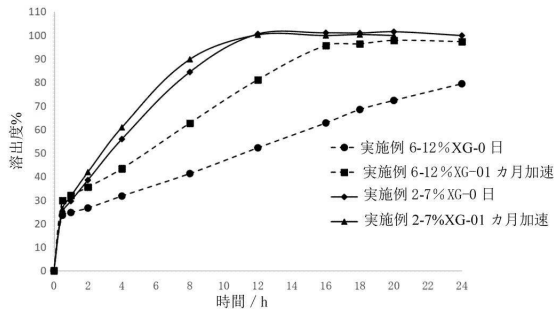
【図７】


血中濃度 μg/ml
時間 / h
実施例 7

【図８】


血中濃度 μg/ml
時間 / h
実施例 2
Advil
Advil®12Hour
Brufen®Retard
IBU™

【図９】


溶出度%
時間 / h
実施例 6-12%XG-0 日
実施例 6-12%XG-01 カ月加速
実施例 2-7%XG-0 日
実施例 2-7%XG-01 カ月加速

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI	
A61K	*47/12*	*(2006.01)*	A61K	47/12
A61K	*47/14*	*(2017.01)*	A61K	47/14
A61K	*47/20*	*(2006.01)*	A61K	47/20
A61K	*47/26*	*(2006.01)*	A61K	47/26
A61K	*47/32*	*(2006.01)*	A61K	47/32
A61K	*47/36*	*(2006.01)*	A61K	47/36
A61K	*47/38*	*(2006.01)*	A61K	47/38
A61K	*47/44*	*(2017.01)*	A61K	47/44
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(72)発明者 ホアン、シアオフォン
中華人民共和国 ５１００００ コアントン、コアンチョウ ハイ－テック ディストリクト、サイエンス パーク カイユアン ロード １１、ビルディング シー１
(72)発明者 チャオ、ターチョアン
中華人民共和国 ５１００００ コアントン、コアンチョウ ハイ－テック ディストリクト、サイエンス パーク カイユアン ロード １１、ビルディング シー１
(72)発明者 ファン、チュン
中華人民共和国 ５１００００ コアントン、コアンチョウ ハイ－テック ディストリクト、サイエンス パーク カイユアン ロード １１、ビルディング シー１
(72)発明者 チャン、チェンリャン
中華人民共和国 ５１００００ コアントン、コアンチョウ ハイ－テック ディストリクト、サイエンス パーク カイユアン ロード １１、ビルディング シー１
(72)発明者 ワン、ペイペイ
中華人民共和国 ５１００００ コアントン、コアンチョウ ハイ－テック ディストリクト、サイエンス パーク カイユアン ロード １１、ビルディング シー１
(72)発明者 リー、ミン
中華人民共和国 ５１００００ コアントン、コアンチョウ ハイ－テック ディストリクト、サイエンス パーク カイユアン ロード １１、ビルディング シー１

審査官 春日 淳一

(56)参考文献
特開昭６３－２８００２１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１７－５００３６７（ＪＰ，Ａ）
特表２０１８－５２６４４１（ＪＰ，Ａ）
特開平０９－２２１４１６（ＪＰ，Ａ）
特表平１０－５１１４０７（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１５／００９３４３９（ＵＳ，Ａ１）
特表平０１－５０３０７０（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－１８１２２７（ＪＰ，Ａ）
米国特許第５４２７７９９（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ，Ａ６１Ｐ
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）