

(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2010-504366

(P2010-504366A)

(43) 公表日 平成22年2月12日 (2010.2.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-529640 (P2009-529640)	(71) 出願人	501297653
(86) (22) 出願日	平成19年8月30日 (2007.8.30)		ロザン ファルマ ゲゼルシャフトミット
(85) 翻訳文提出日	平成21年5月26日 (2009.5.26)		ベシュレンクテルハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/059043		ドイツ連邦共和国ディ
(87) 国際公開番号	W02008/037555		ー 7 9 3 9 5
(87) 国際公開日	平成20年4月3日 (2008.4.3)		ノイエンプルク, オットー
(31) 優先権主張番号	06121278.3		ー ハーン
(32) 優先日	平成18年9月26日 (2006.9.26)	(74) 代理人	100081422
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100084146
			弁理士 山崎 宏
		(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行
		(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高溶解速度を有するイブプロフェン発泡性処方およびその製造法

(57) 【要約】

本発明は、(a) 水溶性イブプロフェン塩および塩基性補助剤を含有する活性成分含有粒状物、および (b) 酸成分および二酸化炭素を産生する成分を含有する発泡性粒状物を含むイブプロフェン発泡性処方に関する。本発明は、また、その製造法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) イブプロフェンおよび塩基性賦形剤を含有する活性成分含有顆粒、および
(b) 酸成分および二酸化炭素を生成する成分を含有する発泡性顆粒
を含むイブプロフェン発泡性処方であって、活性成分含有顆粒が水溶性塩の形態でイブプロフェンを含有することを特徴とする処方。

【請求項 2】

活性成分含有顆粒がイブプロフェンのカリウム塩を含有する請求項 1 記載の発泡性処方。

【請求項 3】

活性成分含有顆粒がイブプロフェンのナトリウム塩を含有する請求項 1 記載の発泡性処方。

【請求項 4】

イブプロフェンのカリウム塩およびナトリウム塩を 1 : 0 ~ 1 : 1 のカリウム塩のナトリウム塩に対するモル比で含有する請求項 3 記載の発泡性処方。

【請求項 5】

活性成分含有顆粒の塩基性成分が NaHCO_3 、 KHCO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Na_2HPO_4 、 K_2HPO_4 、クエン酸二ナトリウム、クエン酸二カリウム、リジンのプロトン化形態、アルギニン、グリシン酸カリウム、グリシン酸ナトリウム、メグルミンまたはその混合物を含有する請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の発泡性処方。

【請求項 6】

活性成分含有顆粒の塩基性成分が KHCO_3 、または KHCO_3 および NaHCO_3 の混合物を含有する請求項 5 記載の発泡性処方。

【請求項 7】

活性成分含有顆粒中におけるイブプロフェン塩の塩基性賦形剤に対する比率が 1 モルのイブプロフェン塩に対して 0.8 ~ 2 モルの塩基性賦形剤の範囲にある請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の発泡性処方。

【請求項 8】

発泡性顆粒が酸成分として、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、これらの酸の酸性塩、酸性無機塩、グルタミン酸、アジピン酸、グルタミン酸塩酸塩、ペタイン塩酸塩、またはその混合物を含有する請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の発泡性処方。

【請求項 9】

発泡性顆粒が二酸化炭素を生成する成分として、炭酸水素または炭酸のアルカリまたはアルカリ土類塩を含有する請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の発泡性処方。

【請求項 10】

投与形態単位における請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の発泡性処方。

【請求項 11】

サシェまたはスティックパック中に入れられた発泡性錠剤または顆粒の形態における請求項 10 記載の発泡性処方。

【請求項 12】

投与単位あたり 200 ~ 800 mg のイブプロフェン（遊離酸として測定）を含有する請求項 10 または 11 記載の発泡性処方。

【請求項 13】

イブプロフェン 200 mg（遊離塩基として測定）につき全重量 1000 ~ 1500 mg を有する発泡性錠剤の形態の請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項記載の発泡性処方。

【請求項 14】

投与単位がイブプロフェン 200 mg（遊離塩基として測定）につき全重量 500 ~ 950 mg を有する飲用顆粒の形態の請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項記載の発泡性処方。

【請求項 15】

1 重量部のイブプロフェンに対して 2 ~ 4 重量部の炭酸水素アルカリ塩を含有する請求

10

20

30

40

50

項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項記載の発泡性処方。

【請求項 1 6】

活性成分含有顆粒 (a) が下記の請求項に記載の製造法によって調製されることのできる請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項記載の発泡性処方。

【請求項 1 7】

活性成分含有顆粒が遊離酸の形態のイブプロフェンと 1 以上の塩基性賦形剤とを、水を加えることなく激しく混合することによって調製される、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項記載の発泡性処方の製造法。

【請求項 1 8】

イブプロフェンおよび塩基性賦形剤を、有機溶媒の添加を伴って、一緒に混合する請求項 1 7 記載の製造法。

【請求項 1 9】

イソプロパノール、エタノール、アセトンまたはその混合物を有機溶媒として添加する請求項 1 8 記載の製造法。

【請求項 2 0】

反応混合物の全重量に対して 0 . 5 ~ 1 0 重量 % の量で有機溶媒を添加する請求項 1 8 または 1 9 記載の製造法。

【請求項 2 1】

イブプロフェンおよび賦形剤の混合物を 5 0 ~ 6 0 に加熱する請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 2 2】

0 . 1 M の水溶液中 $pH > 11 . 0$ を有する水溶性塩基性物質を塩基性賦形剤として使用する請求項 1 7 ~ 2 1 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 2 3】

リン酸三カリウム、リン酸三ナトリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸三ナトリウムおよび対応するナトリウム塩、グリシンのカリウムおよびナトリウム塩、リジン、アルギニン、生理学上許容される有機アミン、メグルミン、炭酸アルカリ塩およびこれらの物質の混合物から選択される塩基性物質を使用する請求項 2 2 記載の製造法。

【請求項 2 4】

炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたはその混合物を塩基性賦形剤として使用する請求項 2 3 記載の製造法。

【請求項 2 5】

塩基性賦形剤として、カリウムおよびナトリウム化合物の混合物を 1 : 0 ~ 1 : 1 の (K : Na) モル比で使用する請求項 1 7 ~ 2 4 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 2 6】

1 モルのイブプロフェンに対して 0 . 8 ~ 2 モルの塩基性賦形剤を使用する請求項 1 7 ~ 2 5 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 2 7】

真空造粒機、圧縮機、流動床反応器または押出成形機において混合を行う請求項 1 7 ~ 2 6 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 2 8】

製造後、0 . 5 重量 % 未満の水分量になるまで顆粒を乾燥させる請求項 1 7 ~ 2 7 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 2 9】

0 . 2 5 重量 % 未満の水分量になるまで顆粒を乾燥させる請求項 2 8 記載の製造法。

【請求項 3 0】

次いで、活性成分含有顆粒を発泡性顆粒と混合する請求項 1 7 ~ 2 9 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 3 1】

活性成分含有顆粒および発泡性顆粒の混合物をサシェまたはスティックバック中に詰め

10

20

30

40

50

るか、または打錠する請求項 30 記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、水中に迅速に溶解して透明な溶液を形成する活性成分イブプロフェンを有する発泡性処方、およびその簡単な製造法に関する。

【背景技術】

【0002】

イブプロフェン（2 - （4 - イソブチルフェニル）プロピオン酸）は、長年にわたり好結果が立証された鎮痛作用および抗炎症作用を有する既知の非ステロイド性活性成分である。イブプロフェンは、特に、頭痛、ならびに炎症によって引き起こされる疼痛、腫れおよび発熱の治療に用いられる。

10

【0003】

疼痛治療時には、特に迅速なイブプロフェン血中レベル上昇が望まれる。イブプロフェンを用いると、イブプロフェンの血中レベルの増加が鎮痛効果の増加を導くことが示された。多くの投与形態の試験により、溶解されたイブプロフェンが糖衣錠またはフィルムコーティング錠剤よりも早期に疼痛軽減を開始することが示された。

【0004】

多くの投与形態のなかでも、水中に溶解した発泡性錠剤が最も迅速に活性成分の高い血中レベル上昇を導くことが知られている。したがって、発泡性錠剤は、迅速かつ安全な疼痛軽減が望まれる場合に特に必要とされる。溶解した活性成分は、比較的大きな容量の液体によって、迅速に胃を介して上部腸管に輸送され、そこで、イブプロフェンが実質的に再吸収される。

20

【0005】

しかしながら、イブプロフェンは、有機酸であり、事実上、水に不溶性である。約 6 以上の pH 範囲にある場合にだけ、塩形成によって徐々に溶解する。活性成分の溶解していない粒子は飲用時に粘膜に付着し続けるので、イブプロフェンの迅速かつ安全な溶解は、発泡性錠剤を開発する場合に特に重要である。唾液の中性～弱アルカリ性 pH の結果として、これらの粒子がゆっくりと溶解し、そこで、不快な風味のほかに、粘膜における火傷および局所刺激が生じる。

30

【0006】

イブプロフェンの溶解性塩の調製および水に溶解する発泡性錠剤または顆粒におけるその使用は、多くの特許および特許出願の対象となっている。

【0007】

DE 3 638 414 A 1 は、強塩基性アミノ酸アルギニンまたはリジンを過剰なモル量で含有してイブプロフェンの溶解を改善した活性成分イブプロフェンを含有する発泡性組成物を開示する。イブプロフェンのアルギニンおよびリジン塩は、イブプロフェンの完全な溶解を導かないので、それらは発泡性組成物の調製に適さないことが指摘される。該組成物は、酒石酸水素ナトリウムを酸成分として含有する。アルギニンおよびリジンは、明らかに、活性成分イブプロフェンよりも費用がかかるので、医薬賦形剤として使用するには高価すぎる。

40

【0008】

EP 0 369 228 A 1 は、活性成分を含有する塩基性粒状材料および酸成分を含有する発泡性イブプロフェン処方を開示する。該塩基性粒状材料を調製するために、水溶性イブプロフェン塩を担体および安定化剤と一緒に造粒し、顆粒に炭酸ナトリウムまたはカリウム溶液をスプレーし、次いで乾燥させる。好ましいイブプロフェン塩は、カリウムおよびナトリウム塩であり、特に、ナトリウム塩である。塩基性顆粒の調製は、困難かつ費用がかかる。具体例は、100, 000 個の錠剤のイブプロフェン顆粒の調製に、全量 230 kg の水が必要で、それを再び、流動床造粒機中、100 で蒸発させる。さらなる問題は、錠剤を乾燥剤入りのパックに保管する場合、発泡性錠剤の水分量が 0.5 重量% 未

50

満、ブリストパックを使用する場合、0.25重量%未満でなければならないことである。

【0009】

イブプロフェンの水溶性アルカリ金属塩の調製は、例えば、US 4,859,704によって知られている。この場合、イブプロフェンを水中に懸濁し、例えば、炭酸水素ナトリウムまたはカリウムを添加することによって中性化する。この反応の間、各イブプロフェン塩が形成され、二酸化炭素および水が遊離する。二酸化炭素の遊離は、工業規模での生産における主要な問題である。例えば、400kgのイブプロフェンを所望の方法で反応させる場合、44,800リットルの二酸化炭素が生成する。このことにより、反応を用心深く、かつ、ゆっくりと実施することが必要となる。

10

【0010】

さらなる欠点は、生産物の乾燥が必要なことである。イブプロフェンのナトリウム塩は、13.6重量%の結晶水を含有する二水和物を形成し、結晶水は十分強く結合しないので、安定な発泡性錠剤の調製に適当ではない。時間とともに、それは部分的に放出され、発泡性錠剤中で発泡体の反応をもたらす。かくして、該発泡性錠剤は乾燥剤入りのパック中で保管するか、または製造前に結晶水を除去しなければならず、それは、非常に費用がかかり、かつ、時間もかかる。さらに、イブプロフェン-ナトリウムは、錠剤成形型に付着する傾向があるので、打錠するのが困難であり、このことが製造を困難にし、大量の賦形剤の使用を必要にする。さらなる欠点は、イブプロフェン-ナトリウムが水にゆっくりとしか溶解しないことである。さらに、イブプロフェン-ナトリウムは、遊離酸よりも約3倍高価である。イブプロフェンのカリウム塩は、極めて吸湿性であり、その結果、同様に、乾燥に相当な費用がかかる。該カリウム塩は、吸湿性のために、商業的な量では世界市場で入手できない。

20

【0011】

WO 94/10994は、水溶性イブプロフェン塩、例えば、ナトリウム塩に基づく発泡性イブプロフェン錠剤であって、活性成分が結晶サイズ180~800 μ mを有することを特徴とする錠剤を開示する。この比較的大きい結晶サイズは、錠剤の製造を容易にすると考えられる。所望のサイズの結晶は、イブプロフェンを大過剰な変性アルコール中に溶解し、次いで、水酸化ナトリウムで中和することによって得られる。水酸化物の使用は、水の形成を導くので、大量のアルコールに加えて、該水を乾燥によって除去しなければならない。イブプロフェンのゆっくりとしか溶解しないナトリウム塩を溶解するために、大量の発泡体が必要である。したがって、該錠剤を調製するためには、200mgのイブプロフェンに対して1600mgの炭酸水素ナトリウムを使用し、該錠剤重量は全量で約2300mgになる。かくして、該錠剤は、比較的大きいので、調製するのに費用がかかる。さらに、炭酸水素ナトリウムと酸との反応から生じるナトリウム塩、およびそれに関係する発泡性錠剤溶液のpHは、塩気の強い不快な石鹼のような風味をもたらす。

30

【0012】

EP 0667149 A1は、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸水素カリウムを含有する発泡性イブプロフェン錠剤を記載する。該錠剤を調製するために、活性成分またはその塩を塩基性成分と共に造粒し、次いで、別に調製された酸性顆粒と混合する。次いで、該混合物を錠剤に成形する。造粒は水を用いて行うので、費用のかかる乾燥を必要とする。該錠剤は、2分以内に水に溶解すると考えられる。

40

【0013】

US 6,171,617は、(a)イブプロフェン含有顆粒および(b)酸成分および二酸化炭素を生成する成分を含有する発泡性顆粒という2つの別々の顆粒を含有する発泡性イブプロフェン処方を開示する。該活性成分顆粒を調製するために、イブプロフェンを塩基性賦形剤と混合し、次いで、水または水-アルコール混合物と共に造粒する。炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、およびリン酸三ナトリウムが好ましい塩基性賦形剤として挙げられる。顆粒の調製後に、水を再び乾燥によって除去する。2つの顆粒を混合し、小袋中に詰めるか、または打錠する。該錠剤は3.3

50

g の重量であり、活性成分量 200 mg を有する。活性成分含有顆粒 (a) は、イブプロフェンをその酸形態で含有し、水溶性塩の形態ではない。それにより、該顆粒の時差的な溶解が達成される。まず、発泡性顆粒 (b) が溶解し、次いで、活性成分自体のみが溶解する。

【0014】

さらに、イブプロフェンリジンまたはイブプロフェンアルギン酸塩を活性成分として含有する発泡性錠剤が知られている。これらの塩は、高価であり、かつ、イブプロフェンの完全な溶解を導かないので、発泡性錠剤の調製にはほとんど適さない (DE 3 638 414)。

【0015】

上記は、発泡性イブプロフェン処方の調製には時間がかかり、かつ、費用がかかることを示す。したがって、活性成分イブプロフェンは、アセチルサリチル酸およびパラセタモールなどの同等の活性成分と比べて明らかに効果があるが、安価で好ましい風味の発泡性錠剤が市場にない。400 mg のイブプロフェンを含有する発泡性錠剤は、簡単に入手できるが、その不快な風味のために許容されなかった。一方、600 mg 発泡性錠剤は、今までのところ、市販されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献 1】DE 3 638 414 A 1

【特許文献 2】EP 0 369 228 A 1

【特許文献 3】US 4, 859, 704

【特許文献 4】WO 94 / 10994

【特許文献 5】EP 0 667 149 A 1

【特許文献 6】US 6, 171, 617

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明の目的は、水に迅速に溶解して透明な溶液を形成する発泡性イブプロフェン処方入手可能にすることにある。該溶液は、さらに、好ましい風味を有するものであり、かつ、経済的に製造することができる。本発明のさらなる目的は、かかる錠剤の迅速かつ安価な製造を可能にする製造法の提供である。特に、該製造法は、費用のかかる乾燥工程を必要としない。

【課題を解決するための手段】

【0018】

該目的は、本発明によると、

(a) イブプロフェンおよび塩基性賦形剤を含有する活性成分含有顆粒を含有し、および

(b) 酸成分および二酸化炭素を生成する成分を含有する発泡性顆粒を含有するイブプロフェン発泡性処方によって達成される。

【発明を実施するための形態】

【0019】

該処方は、活性成分含有顆粒がイブプロフェンを水溶性塩の形態、好ましくは、イブプロフェンのカリウム塩またはカリウム塩およびナトリウム塩の混合物を含有することを特徴とする。活性成分イブプロフェンを専らカリウム塩またはカリウム塩およびナトリウム塩の混合物の形態で含有する処方が特に好ましい。カリウム塩およびナトリウム塩は、好ましくは、カリウム塩 対 ナトリウム塩のモル比が 1 : 0 ~ 1 : 1、特に好ましくは 1 : 0.02 ~ 1 : 0.1、さらに特に好ましくは 1 : 0.05 で使用される。

【0020】

イブプロフェンは、2つの立体異性形態、R (-) 形態および S (+) 形態で存在する

。R (-) 形態は、S (+) 形態よりも実質的に薬理学上の活性が少ない。別記しないかぎり、イブプロフェンまたはイブプロフェン塩なる語によって、各々のラセミ体が意味される。全ての所定量は、ラセミ体に関係し、塩の場合、別記しないかぎり、遊離酸の対応する量が挙げられる。ラセミ体のほかに、S (+) 形態の使用が好ましい。これは、ラセミ体の量の半分で使用される。別記しないかぎり、イブプロフェンなる語によって、本明細書では、遊離イブプロフェン酸が意味される。

【 0 0 2 1 】

活性成分含有顆粒は、塩基性成分として、好ましくは、イブプロフェンとの反応の間に第 1 の塩基 (塩基 1) から生成する塩基 (塩基 2) を含有する。該反応の間、イブプロフェンは対応するイブプロフェン塩に変換し、プロトン吸収によって塩基 1 が塩基 2 を生成する。

10

【 0 0 2 2 】

塩基 1 として好ましい下記の塩基性物質の場合、塩基 2 として、 NaHCO_3 、 KHCO_3 、クエン酸 2 カリウム、クエン酸 2 ナトリウム、リン酸 2 ナトリウム、リン酸 2 カリウム、リジンのプロトン化形態、アルギニン、生理学上許容される塩基性有機アミン、例えば、メグルミン (N - メチルグルカミン) を形成する。

【 0 0 2 3 】

塩基 1 は、好ましくは過剰に使用され、塩基性成分は、また、塩基 1 および塩基 2 の混合物を含有することができ、また、異なる塩基 1 および / または塩基 2 の混合物を含有していてもよい。活性成分含有顆粒は、好ましくは、塩基性成分として KHCO_3 、 KHCO_3 および K_2CO_3 の混合物、 KHCO_3 および NaHCO_3 の混合物、または KHCO_3 、 K_2CO_3 、 NaHCO_3 および NaCO_3 の混合物を含有する。

20

【 0 0 2 4 】

活性成分含有顆粒中におけるイブプロフェン塩の塩基性賦形剤に対する比率は、1 モルのイブプロフェン塩に対して塩基性賦形剤が好ましくは、0 . 8 ~ 2 モル、特に好ましくは、1 ~ 1 . 5 モル、さらに特に好ましくは、1 . 1 ~ 1 . 2 5 モルの範囲にある。

【 0 0 2 5 】

水溶性イブプロフェン塩および塩基性賦形剤のほかに、活性成分含有顆粒は、さらなる賦形剤、例えば、溶解性、湿潤性、圧縮性 (pressibility) および流動性を改善する物質を含有することができる。好ましいさらなる賦形剤は、結合剤、例えば、ポビドンおよびセルロースエステル、中性水溶性賦形剤、例えば、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、イソマルチトール、弱塩基性賦形剤である。しかしながら、全体的に、目標は、上記に挙げた塩基性賦形剤のほかにさらなる賦形剤を使用しないか、またはほんの少量だけ使用することである。したがって、イブプロフェン塩および塩基性賦形剤のほかにさらなる賦形剤を含有しない顆粒が特に好ましい。

30

【 0 0 2 6 】

該発泡性処方は、第 2 の成分として、好ましくは酸成分として生理学上無害な無機または好ましくは有機性の食用酸またはその酸塩、特に、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、これらの酸の酸塩、例えば、クエン酸 1 ナトリウム、酒石酸 1 ナトリウムまたはフマル酸 1 ナトリウム、酸無機塩、例えば、リン酸 1 カリウム、硫酸水素カリウムまたは硫酸水素ナトリウム、グルタミン酸、アジピン酸、グルタミン酸塩酸塩、ペタイン塩酸塩またはその混合物を含有する発泡性顆粒を含有する。

40

【 0 0 2 7 】

好ましい二酸化炭素を生成する成分は、炭酸または炭酸水素のアルカリまたはアルカリ土類塩、特に、 NaHCO_3 、 NaCO_3 、 KHCO_3 、 K_2CO_3 、炭酸グリシンナトリウムおよびその混合物、特に好ましくは、 NaHCO_3 、 KHCO_3 またはその混合物である。

【 0 0 2 8 】

酸成分および二酸化炭素放出成分のほかに、発泡性顆粒は、通常、ダストを形成しないよく構築された発泡体を保証するために、さらなる賦形剤、例えば、ポビドンまたはメチ

50

ルヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤を含有する。発泡体は、また、発泡体の反応性を調節するように働く水によく溶ける中性賦形剤、例えば、シュークロース、グルコース、ソルビトール、マンニトール、キシリトールおよびマルチトールを含有することができる。

【0029】

処方の構成成分を湿らすために、および分解を加速するために、本発明の発泡性処方は、好ましくは、少なくとも1つの生理学上許容される界面活性剤を含有する。HLB値>12、好ましくは、12~18、特に好ましくは、14~16を有する界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムまたはシュークロースパルミチン酸塩が特に適している。界面活性剤は、好ましくは、1重量部のイブプロフェンに対して、0.01~0.1重量部

10

【0030】

さらに、風味を改善するために該処方は、水溶性の、または水に分散可能な甘味料およびフレーバーを含有することができる。甘味料は、高い甘味力を有し、かくして、小さくて安価な発泡錠剤の調製に特に適当なので、シュークロースなどの糖類のほかに、甘味料が特に好ましい。好ましい甘味料は、アスパルテム、サッカリンナトリウム、ナトリウムシクラメート、アセスルファムK、ネオヘスペリジン、スクラロース、および上記物質の混合物である。甘味料は、好ましくは、200mgのイブプロフェンに対し、5~100mg、好ましくは10~50mg、特に好ましくは20~30mgの量で使用される。

20

【0031】

好ましいフレーバーは、ペパーミント、メントール、およびバニラフレーバー、特にシトラスフレーバー、例えば、グレープフルーツフレーバーである。フレーバーは、好ましくは、200mgのイブプロフェンに対し、100mg未満、好ましくは75mg未満の量で使用される。フレーバーは、好ましくは、200mgのイブプロフェンに対し、10~100mg、好ましくは15~75mg、特に好ましくは25~40mgの量で使用される。

【0032】

活性成分含有顆粒および/または発泡性顆粒は、イブプロフェンのほかに、さらなる活性成分、例えば、抗ヒスタミン、抗粘膜炎活性成分、制酸剤、鎮痛剤、例えば、アスピリンまたはパラセタモール、去痰薬、麻酔活性成分およびその組合せを含有することもできる。特に好ましい活性成分は、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、プロモフェニラミンマレイン酸塩、フェニルプロパノールアミン、フェニルエフリン塩酸塩、シュドエフェドリン塩酸塩、コデイン、アスコルビン酸およびカフェインである。

30

【0033】

発泡性処方は、好ましくは、投与単位の形態、特に好ましくは、発泡錠剤またはサシェもしくはスティックパックに詰められた飲用可能な顆粒の形態、すなわち、活性成分顆粒(a)および発泡性顆粒(b)を、例えば、混合物の形態で含有する発泡性イブプロフェン顆粒の形態で入手できる。

40

【0034】

活性成分含有顆粒(a)は、高い溶解性、特に、溶解速度によって特徴付けら、その結果、活性成分含有顆粒および発泡性顆粒は、事実上同時に溶解する。溶解時間は、時間がずれて溶解する顆粒と比べて、明らかに減少する。活性成分含有顆粒の溶解速度は、好ましくは5~20秒、特に好ましくは5~15秒、さらに特に好ましくは5~12秒であり、その結果、該顆粒は、ほとんど測定容器の底に達することがない。該顆粒の粒径は、好ましくは、0.1~1.25mm、特に好ましくは0.1~0.9mmである。

【0035】

これらの好ましい特性のために、2~3分で溶解する発泡錠剤の調製に必要な発泡体の量を実質的に減らすことができる。例えば、発泡錠剤は、200mgのイブプロフェンの

50

投与量において 1 . 5 g 未満の重量で調製できるが、それにもかかわらず、水に透明に溶解し、発泡体（特に、炭酸水素ナトリウム）が少量であるために、好ましい風味を有する。かくして、600 mg のイブプロフェンの活性成分量であっても許容可能な風味を有する発泡錠剤もまた、入手可能である。

【0036】

顆粒の溶解速度は、欧州薬局方にしたがう溶解装置を用いて測定される。このため、所謂パドル法を用いる。すなわち、20 の 500 ml の脱イオン水を容器に注ぎ入れる。該容器の内容物を 1 分あたり 100 回転の速度で攪拌し、測定しようとする顆粒 1 . 0 g を加える。

【0037】

発泡錠剤は、薬局方全てにおけるそのモノグラフにしたがって、攪拌することなく、事実上それ自体で溶解しなければならない。かくして、発泡性成分は、また、いずれかの形成された沈澱が十分に強い CO₂ 形成によって確実に溶解されるように働く。

【0038】

本発明の処方は、好ましくは、投与単位あたり 200 ~ 800 mg のイブプロフェン（遊離酸として測定）を含有する。発泡錠剤は、好ましくは、投与単位あたり 200、400 または 600 mg のイブプロフェン、サシェまたはスティックパックで投与単位あたり 200、400、600 または 800 mg のイブプロフェンを含有する。

【0039】

発泡錠剤の場合、投与単位は、好ましくは、200 mg のイブプロフェン（遊離酸として測定）に対し、全重量 1000 ~ 1500 mg を有する。したがって、投与単位に対して好ましい全重量は、

200 mg イブプロフェン： 1000 ~ 1500 mg、好ましくは 1300 ~ 1400 mg、

400 mg イブプロフェン： 2000 ~ 3000 mg、好ましくは 2400 ~ 2800 mg、

600 mg のイブプロフェン： 3000 ~ 4500 mg、好ましくは 3500 ~ 3900 mg

である。

【0040】

本発明の処方は、また、1 重量部のイブプロフェンに対し、好ましくは、全量で 3 ~ 5 重量部、特に好ましくは 3 . 5 ~ 4 . 2 重量部の塩基性成分、例えば、炭酸水素アルカリ塩、特に、炭酸水素ナトリウムを含有する。

【0041】

本発明の処方は、また、好ましくは、1 重量部のイブプロフェンに対し、1 ~ 2 重量部、特に好ましくは 1 . 4 ~ 1 . 8 重量部の酸成分、例えば、クエン酸および / またはクエン酸 1 ナトリウムを含有する。

【0042】

発泡錠剤の場合、発泡性顆粒（b）および活性成分顆粒（a）を、1 重量部の活性成分顆粒（a）に対し、好ましくは 1 . 7 ~ 2 . 9 重量部の発泡性顆粒（b）、特に好ましくは 2 . 1 ~ 2 . 6 重量部の発泡性顆粒（b）の比率で使用する。

【0043】

該処方、示された成分を、投与単位を 200 ml の水中に溶解することによって得られるすぐに飲用できる溶液が pH 6 . 3 ~ 7 . 5、好ましくは < 7、特に 6 . 5 ~ 6 . 8、さらに特に好ましくは 6 . 6 ~ 6 . 7 を有するような量で含有し、その結果、該溶液は、水中に物理的に溶解した二酸化炭素のために舌に刺激を与えるものであり、かつ、塩気もなく、石鹼のような風味もない。

【0044】

かくして、本発明の処方、その投与単位当たりの重量が特に低いという理由だけでなく、塩辛くなく、または石鹼のようでもない実質的に良好な風味があるという理由によ

10

20

30

40

50

ても、既知の発泡性処方とは異なる。さらに、該処方は、溶解後、完全に透明の溶液をもたらす。

【0045】

サシェまたはスティックバック中に詰められた飲用可能な顆粒の場合、発泡性顆粒 (b) の量を、活性成分顆粒 (a) に対してさらに減少させることができ、その結果、上記の利点が特に明白になる。飲用可能な顆粒は、好ましくは、投与単位あたり、200 mg のイブプロフェン (遊離酸として測定) に対し全重量 500 ~ 950 mg を有する。したがって、飲用可能なイブプロフェン顆粒の投与単位に対して好ましい全重量は、

200 mg のイブプロフェン： 500 ~ 950 mg、好ましくは 550 ~ 800 mg

、

400 mg イブプロフェン： 1000 ~ 1900 mg、好ましくは 1100 ~ 1600 mg、

600 mg のイブプロフェン： 1500 ~ 2850 mg、好ましくは 1700 ~ 2400 mg、

800 mg イブプロフェン： 2000 ~ 3800 mg、好ましくは 2300 ~ 3200 mg

である。

【0046】

飲用可能な顆粒の場合、活性成分顆粒 (a) の発泡性顆粒 (b) に対する量比は、好ましくは、1 重量部の活性成分顆粒 (a) に対し、0.4 ~ 1.6 重量部の発泡性顆粒 (b)、好ましくは 0.6 ~ 1.25 重量部の発泡性顆粒 (b) の範囲である。

【0047】

本発明の基礎を成す目的は、また、発泡性イブプロフェン処方の調製のための経済的な製法を利用可能にすることである。該目的を達成するための本質的根幹は、製造条件下であっても、不溶性イブプロフェンの高水溶性顆粒への迅速かつ経済的な変換を可能にする製法である。

【0048】

本発明によると、活性成分含有顆粒 (a) は、好ましくは、遊離酸の形態のイブプロフェンを 1 以上の塩基性賦形剤 (塩基 1) と一緒に、水を加えることなく、よく混合することによって調製される。

【0049】

イブプロフェンは、好ましくは、有機溶媒を加えながら、塩基性賦形剤と混合する。特に適当な有機溶媒は、イソプロパノール、エタノール、アセトンおよびその混合物、さらに特に好ましくは、イソプロパノールである。有機溶媒は、好ましくは、反応混合物の全重量に対し、0 ~ 10 重量%、特に好ましくは 0.5 ~ 3 重量%、さらに特に好ましくは 0.8 ~ 1.5 重量% の量で使用される。反応を促進するために、混合物を、好ましくは 50 ~ 60 °C に加熱することができる。

【0050】

全く驚くべきことに、水を添加することなく、イブプロフェンを塩基性賦形剤とよく混合した場合、イブプロフェンが完全に反応することがわかった。非常に少量の有機溶媒を添加後、該混合物は、それ自体の反応熱によって、約 40 ~ 55 °C に熱くなり、その結果、高水溶性イブプロフェン塩混合物に完全に変換する。

【0051】

例えば、360 kg のイブプロフェン、270 kg の炭酸カリウム、9 kg の炭酸ナトリウムおよび 6 kg のイソプロパノール (0.9%) を適当な混合容器中、室温で混合した場合、生成物の温度は約 30 分以内に 40 ~ 50 °C に上昇する。生成物は、最初、該工程を通して粉末状であり、次いで、粘性になったり、流動性を失ったりすることなく、非常に微細な顆粒に変換する。驚くべきことに、該反応は固体状態において進行する。試料を約 40 分後に攪拌した混合物から採取した場合、1、2 秒以内に定量的に水に溶解し、完全に透明な溶液を生じる。

10

20

30

40

50

【0052】

真空造粒機を該工程に用いる場合、生成物熱および真空の結果として、使用されたイソプロパノールは5分以内で非常に大量に除去されることができる。かくして、360kgのイブプロフェン(200mgのイブプロフェンを有する180万個の発泡錠剤に十分な量)を変換するための全工程は、45分未満で終わる。600kgのイブプロフェンであっても、60分未満で反応および乾燥することができる。反応速度、および特に反応経過の明瞭さは予知できず、全く予想外であった。

【0053】

0.1モル濃度の水溶液中 $pH > 11.0$ を有する水溶性塩基性物質は、塩基性賦形剤(塩基1)として適当である。好ましい塩基性賦形剤(塩基1)は、リン酸3カリウム、リン酸3ナトリウム、クエン酸3カリウム、クエン酸3ナトリウムおよびその対応するナトリウム塩、グリシンのカリウムおよびナトリウム塩、リジン、アルギニン、および生理学上無害の有機アミン、例えば、メグルミン(N-メチルグルカミン)、特に炭酸アルカリ塩、例えば、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムおよびこれらの物質の混合物である。

【0054】

塩基性賦形剤は、好ましくは、イブプロフェン1モルに対し、0.8~2モル、好ましくは1.0~1.5モル、さらに好ましくは1.1~1.25モルの量で使用され、ここに、カリウム含有塩基性賦形剤、特にナトリウム含有およびカリウム含有塩基性賦形剤の混合物が好ましい。例えば、 K_2CO_3 および Na_2CO_3 のようなカリウムおよびナトリウム塩は、好ましくは、1:0~1:1、好ましくは1:0.02~1:0.1、特に好ましくは1:0.05のモル比(K:Na)で使用される。

【0055】

特に好ましい塩基性賦形剤は、炭酸カリウム、および炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムの混合物である。これらの塩基性賦形剤のほかに、さらなる塩基性賦形剤を加えることができ、好ましくは、上記塩基性賦形剤(塩基1)からなる群から選択される。さらなる塩基性賦形剤は、好ましくは、イブプロフェン1モルに対し、上記塩基性賦形剤の全量が0~0.5モル、0.8~2.0モルの量で使用される。

【0056】

イブプロフェンおよびアルカリ性賦形剤の平均粒径は、0.18mm以下、好ましくは、0.125mm以下、特に好ましくは0.1mm以下である。反応に関係する全成分の少なくとも95%は、0.25mmより小さい。費用上の理由で、全ての場合において、最少平均粒径0.025mm、特に0.05mmを有する粒子が好ましい。平均粒径は、DIN66145にしたがって、すなわち、当業者に既知のRosin-Rammeler-Sperling-Bennet(RRSB)曲線から確認される。

【0057】

イブプロフェンは、塩基性化合物(塩基1)と反応し、次いで、イブプロフェン塩および塩基性化合物1(必要に応じて、過剰量の塩基1)の反応生成物(塩基2)を含有する密接な塩混合物が形成する。塩基性化合物1として炭酸カリウムを用いる場合、イブプロフェンカリウムおよび炭酸水素カリウムが塩基2として形成する。記載の穏やかな反応条件下で、イブプロフェンの結晶および塩基性賦形剤の結晶が、溶解または溶融が目に見えて起こることなく、塩の形成下に分子状態にまで完全に反応することは、全く予想外である。イブプロフェン塩および塩基性賦形剤間に非常に密接な非常に均一な混合物が形成し、ここに、イブプロフェン-カリウムおよび炭酸水素カリウムを含有する混合物は、さらに特に好ましい。形成されたイブプロフェンのカリウム塩および炭酸水素カリウムの両方が水に非常に良く溶解し、本発明の活性成分含有顆粒の高溶解性および非常に高い溶解速度に寄与する。活性成分含有顆粒は、また、おそらく CO_2 を含む結果生じる小さな空隙を有することができる。これらの空隙は、例えば、10~40 μm 、特に約30 μm の直径を有し、ハチの巣状構造を顆粒に与えることができる。

【0058】

また、発泡性処方の調製または溶解の間、イブプロフェン塩に密接に結合した炭酸水素

が、発泡性顆粒中に含有される酸と、該活性成分塩の不溶性イブプロフェンへの逆反応をほとんど完全に抑制する。これは、本発明の発泡性イブプロフェン処方が透明に溶解し、得られる発泡性溶液は驚くほどに低いpHであることの決定的な原因である。

【0059】

本発明の製造法の好ましい具体例によると、カリウムおよびナトリウム塩の混合物、特に、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムの混合物を塩基性賦形剤として用いる。炭酸ナトリウムの添加により得られるイブプロフェン-ナトリウムは、カリウム塩より溶解性が低いが、非常に良く溶解するイブプロフェン-塩混合物が得られる。少量のナトリウム化合物の添加は、その粘着性のために、得られるイブプロフェンナトリウムが結合剤として作用し、活性成分顆粒の加工性(processibility)を改善するという利点を有する。

10

【0060】

さらに、水の不在下で、無水イブプロフェンナトリウムが生成する。それは、二水和物を形成する傾向のために、水を吸収する傾向があり、例えば、出発物質によって持ち込まれた水、またはわずかに形成された水が結合して、イブプロフェン-ナトリウム二水和物の形成が伴う。かくして、それは内部乾燥剤として作用する。約20~25 および約20%相対湿度の発泡錠剤の製造に通常の製造条件下で、該顆粒は、十分に安定であり、空気から、ほんの取るに足らない量の水を吸収する。真空造粒機で製造された顆粒は、何の問題もなく、スクリーンし、混合することができる。

【0061】

本発明によって製造されるイブプロフェン塩混合物は、その高い溶解速度のほかに、良好な圧縮性、および粘性傾向の低さによっても特徴付けられる。

20

【0062】

該顆粒の水分量は、可能なかぎり、<0.5重量%、特に好ましくは<0.25重量%の範囲にある。したがって、該顆粒は、必要に応じて、反応後に乾燥させる。該発泡性処方 of 十分な貯蔵安定性を保証するためには、<0.5重量%、特に0.25重量%の水分量が必要である。これらは、数年にわたって安定でなければならず、短期間の温度ストレスに曝された場合、発泡性顆粒との反応によって、如何なる二酸化炭素発生も示してはならない。

【0063】

水分量<0.5重量%を有する顆粒は、例えば、乾燥プラグ付きの管に、乾燥剤と一緒に詰められる発泡性処方に特に適当である。例えば、プリスターバックまたはアルミニウム/アルミニウム(Alu/Alu)ホイルを用いる場合、水分量は0.25重量%以下でなければならない。

30

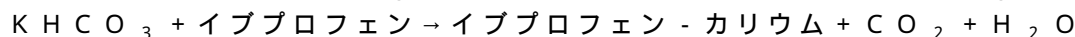
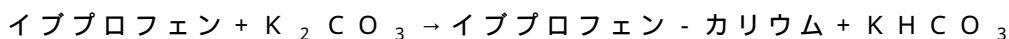
【0064】

水の添加を防ぐことは、反応経過に必須である。したがって、イブプロフェン酸との反応において水を形成する塩基性賦形剤、例えば、KOHおよびNaOHまたは炭酸水素カリウムおよび炭酸水素ナトリウムは、好ましくは使用しない。2炭酸塩は、酸との反応の間に、水のほかに二酸化炭素も生成するという付加的な欠点を有する。

【0065】

水和した顆粒の乾燥は、エネルギーを大量消費し、費用がかかる。活性成分含有顆粒の製造の間に水が使用される場合、0.5重量%未満の水分量を達成するために、真空下、500kg混合物のための製造条件下で、20時間以上が必要とされる。500kg規模での製造条件下にだけ認められるさらなる問題は、水の存在下、イブプロフェンと炭酸塩との反応が均一に進行しないということである。イブプロフェンは好ましくはより塩基性の炭酸塩と反応して、炭酸水素塩を生成するが、水の存在下、より弱塩基性の炭酸水素塩とも反応して、下記の式に従って、二酸化炭素が生成する。

40



【0066】

これらの反応の程度は、混合の激しさ、生成物の温度および他のパラメーターに依存し

50

、かくして、製造条件のみで制御するのは困難である。結果として、非再現性の質量喪失が起こる。バッチ毎の組成を分析し、活性成分の測定レベルにしたがって再調整する必要がある。さらに、炭酸水素ナトリウムが約 60 から分解し始め、水および二酸化炭素の生成を伴うという事実によって、乾燥が困難になっている。ここに、上記問題がさらに強調される。使用される炭酸塩および炭酸水素塩を溶解し、次いで、水に不溶性のイブプロフェンと反応する水の存在は、この作用の唯一の原因である。

【0067】

一方、本発明によると、600 kg 規模であっても、水の不在下で再現性良く反応が進行し、活性成分含量が 100 ~ 101 % (理論値に対して) の活性成分含有顆粒が生じることが分かった。この小さな相違は、おそらく、工程の間に生成された炭酸水素塩から CO_2 および水を形成する少量の反応および / または未乾燥の使用成分を乾燥することによる顆粒のわずかな濃縮によってもたらされる。イブプロフェンの濃度は実際に増加しないので、当業者にとって驚くべきことに、実際、炭酸塩だけがイブプロフェンと反応し、プロトンを取り込んで炭酸水素塩を生成すると結論づけられる。製造条件下で水が添加された場合に観察される炭酸水素塩とイブプロフェンの反応は起こらず、それによりもたらされる変動性の非再現性活性成分は生じない。該反応および乾燥は、好ましくは、60 以下で進行するので、生成された炭酸水素ナトリウムの CO_2 および水中における熱分解もまた、排除される。

10

【0068】

本発明の製造法は、いずれかの適当な混合容器中で行うことができる。混合は、好ましくは、真空造粒機、圧縮機、流動床反応器または押出成形機中で行う。

20

【0069】

有機溶媒を用いる場合、真空造粒機の使用が特に有利であり、特に、成分を混合するための装置と比べると、真空造粒機は、迅速な乾燥手段も提供する。本発明にしたがって使用される少量の溶媒は、真空造粒機中、2 ~ 3 分で除去できる。

【0070】

圧縮機、流動床反応器または押出成形機は、好ましくは、溶媒を用いないイブプロフェンの純粋な熱可溶化に使用される。本質的にイブプロフェンおよび塩基性賦形剤からなる混合物を攪拌しながら約 50 に加熱する。これらの条件下、約 500 kg のバッチサイズを 2 時間以内に、水に良く溶ける活性成分顆粒に変換することができる。

30

【0071】

圧縮機中における溶媒を用いない変換の場合、イブプロフェンおよび上記のアルカリ性賦形剤の混合物を 2 つのロール間で強く圧縮する。結果として生じる反応熱は、反応を行うのに十分であり、付加的な加熱は必要ない。

【0072】

驚くべきことに、イブプロフェンと上記のアルカリ性賦形剤との熱反応は、流動床中でも行うことができる。該混合物を処理空気によって 50 ~ 70 に加熱する。

【0073】

さらに好ましい変法によると、溶媒を用いない反応を押出成形機中で行うことができる。この場合、イブプロフェンおよびアルカリ性賦形剤を重量測定法で投入スケールを操作する手段によって、正確に押出成形機中に投入し、一緒に混合する。押出成形は、好ましくは、下記の条件下で行う。押出成形機の徹底的な混合が行われるセグメントを 60 ~ 100 に加熱する。押出成形機の隣接するセグメントを冷却し、その結果、約 40 で、組成物が顆粒状の低ダスト産物として都合良く押出成形機から離れる。より高温にした結果として、炭酸水素ナトリウムの制限された熱分解および / または炭酸水素とイブプロフェンの反応が随意に起きることができる。押出成形材料は、一般に、活性成分含量 101 . 5 ~ 102 . 5 % を有する。いったん生成物温度が約 65 を超えると、炭酸水素と今だ変換していないイブプロフェンとの少量の反応が予想され、特に、炭酸水素ナトリウムの場合、熱分解が予想される。より高い反応温度にもかかわらず、該二次反応は、驚くべき程にわずかな程度だけ起こる。押出成形材料の水分含量は、通常、0 . 5 重量 % のオー

40

50

ダーである。

【0074】

小さな空隙を有し、ハチの巣状構造を有する顆粒は、押出成形によって調製することができる。かかる顆粒は、特に、飲用可能な顆粒の調製に適当である。

【0075】

活性成分含有顆粒は、次いで、発泡性顆粒と混合し、次いで、好ましくは、サシェまたはスティックパック中に詰めるか、または打錠する。

【0076】

発泡性顆粒(b)は、分離した工程で、好ましくは真空造粒機中で調製される。酸成分を、二酸化炭素を生成する成分と混合し、さらに、随意に、賦形剤および添加剤と混合する。好ましくは、上記の好ましい酸成分および二酸化炭素を生成する成分を用いる。酸成分の量およびCO₂生成成分の量は、得られる発泡性処方在水に溶解したときに所望のpHを提供するように、当業者に既知の方法で決定される。

【0077】

当業者は、発泡性顆粒のために良く水に溶ける成分およびあまり水に溶けない成分を選択することによって、既知の方法で発泡体の反応性を調節することができる。これは、例えば、良く水に溶けるクエン酸および比較的溶け難いクエン酸ナトリウムを混合することによって、確定された方法で行うことができる。酸成分の溶解速度、したがって、発泡性顆粒の反応性は、結晶サイズ、例えば、クエン酸の結晶サイズによって調節することもできる。もちろん、発泡性錠剤の分解時間は、発泡体の反応性によってだけでなく、使用量によっても調節される。

【0078】

上記のさらなる賦形剤は、発泡性顆粒を調製する時に、習慣的に使用される。酸成分とCO₂生成成分との反応が造粒時に起きないように、発泡性顆粒の成分を有機溶媒、例えば、エタノールおよびイソプロパノールと共に造粒しなければならないか、またはほんの少量の水を加えてもよく、それをできるだけ迅速に湿った発泡体顆粒から、例えば、真空にすることによって、再び除去する。

【0079】

上記のように、CO₂生成成分、特に、炭酸水素ナトリウムは、酸成分、好ましくは本質的にクエン酸およびクエン酸ナトリウムと反応して、発泡体顆粒を生成する。しかしながら、酸および塩基性成分は、また、個々に最終混合物に加えることもできる。例えば、少量の酸および/またはCO₂生成成分を加えて、得られる発泡性溶液のpHを調整するか、または最終混合物の発泡反応を促進することもできる。上記のCO₂生成成分および酸成分の量は、発泡性顆粒の60~100重量%、好ましくは75~90重量%のレベルで存在し、残りは最終混合物に加えてもよい。

【0080】

さらに、本発明を具体的な実施例によって下記に説明する。

【実施例】

【0081】

実施例1：イソプロパノールの添加下におけるK₂CO₃/Na₂CO₃(1:0.042)を用いるイブプロフェン含有顆粒の調製

360kgの平均粒径0.075mmのイブプロフェン、270kgの平均粒径0.09mmの炭酸カリウム、および9kgの平均粒径0.05mmの炭酸ナトリウムを1400リットルの真空造粒機中に注ぎ入れ、約5分間混合した。7.5kgのイソプロパノールを0.5mm単一成分ノズルを介して10分以内に噴霧した。生成物をさらに30分かけて連続的に攪拌し、ここに、生成物温度が22から最高53に上昇した。攪拌の間、生成物は常に粉末状のままであり、40分以内に平均粒径約0.08mmの微細な自由に流動する顆粒に変化した。該顆粒の代表的な試料は、数秒以内に水に透明に溶けた。難溶性イブプロフェンの高水溶性イブプロフェン-カリウム塩混合物への変換が終わった。次いで、5分間真空にし、生成物温度が35~40に下がり、乾燥減量は<0.5%(

10

20

30

40

50

本質的にイソプロパノール)であった。すでに、該顆粒を用いて発泡性錠剤を調製することができる。乾燥時間を15分に延長した場合、0.2%未満の乾燥減量が達成された。

【0082】

例えば、サシェおよびスティックパック中に詰めるための400または600mg発泡性錠剤において使用するのに適当な、粗イブプロフェン顆粒を調製するために、さらにイソプロパノールを噴霧することによって材料を造粒した。噴霧量は、10~25kgの量で十分であった。短時間の真空乾燥後、得られた粗顆粒をスクリーンし、次いで、所望の乾燥減量になるまで乾燥させた。約0.5%の乾燥減量のための乾燥時間は、約25分であり、<0.2%の乾燥減量のための乾燥時間は、約60分であった。顆粒の平均粒径は、0.1~1.25mmの粒径分布で0.25mmであった。

10

【0083】

1モルのイブプロフェンにつき、1.17モルの塩基性成分炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムを用いた。ナトリウム含有塩基性賦形剤に対するカリウム含有塩基性賦形剤の比率は、1:0.042であった。

【0084】

該顆粒の活性成分含量は、100.5%(56.3%の理論設定値に相対的)であった。

【0085】

実施例2: 実施例1の顆粒の溶解速度の決定

溶解装置中、まず、欧州薬局方(方法2)にしたがって、20の脱塩水500mlを容器に入れた。パドル速度を1分あたり100回転に設定した。調製された顆粒(a)の溶解時間は、

20

平均粒径0.08mm 8秒、
平均粒径0.25mm 19秒

であった。

1gの代表的試料を各ケースに用いた。

【0086】

実施例3: イソプロパノールの添加下における K_2CO_3/Na_2CO_3 (1:0.96)を用いる活性成分含有顆粒の調製

正確に実施例1のとおり、412kgのイブプロフェン、155kgの炭酸カリウム、115kgの炭酸ナトリウム、32kgのマンニトールを真空造粒機中に注ぎ入れ、5分間混合した。8kgのイソプロパノールを攪拌しながら噴霧し、55分間攪拌した。50分後、組成物は54に達した。約30分の攪拌後、攪拌した塊が2、3分間でわずかに粘性になり、さらに10分後、微細な顆粒に変化した。2.5cmまでのオーダーの少量の粗顆粒凝塊が形成し、そのため、3分という短時間の乾燥後、2.5mm、次いで、1.0mmのメッシュ幅の篩で組成物をスクリーンした。篩にかけた顆粒を真空造粒機に戻し、乾燥減量<0.3%まで45分以内で乾燥させた。

30

【0087】

1モルのイブプロフェンにつき、1.1モルの塩基性成分を用いた。ナトリウム含有塩基性賦形剤に対するカリウム含有塩基性賦形剤の比率は、1:0.96であった。実施例2にしたがって決定した、1gのイブプロフェン顆粒の溶解速度は、28秒である(平均粒径0.4mm)。溶媒量は(全物質に相対的)1.1%である。

40

【0088】

実施例3において、イブプロフェン含量は、101.2%(57.7%の理論設定値に相対的)であった。該含量は、反応が実際に、専ら炭酸塩のみを介して進行したことを証明する。反応の間に生成される炭酸水素カリウムおよび炭酸水素ナトリウムは、実際には、 CO_2 および水の形成下にイブプロフェンと反応しなかった。

【0089】

実施例4: ローラー圧縮機中における、有機溶媒添加を用いない活性成分含有顆粒の調製

50

200 kg (970 モル) のイブプロフェン、140 kg (1013 モル) の炭酸カリウムおよび24 kg のリン酸三ナトリウム (無水、145.5 モル) を混合し、ローラー圧縮機の漏斗中に均一に注ぎ入れた。圧力 (約10 K N) の作用およびその際に生成した熱 (反応熱を包含する) によって、圧縮の間に塊が形成し、それを冷却後すぐに、2.5 mm および1.25 mm のメッシュ幅の篩でスクリーンでき、完全に水に溶解させた。2つの圧縮機ローラーを水で冷却した。

【0090】

1 モルのイブプロフェンにつき、1.19 モルのアルカリ性賦形剤を用いた。アルカリ性ナトリウム塩に対するアルカリ性カリウム塩の比率は、1:0.15 であった。該顆粒は、実施例2に記載の装置中、同じ試験条件下、22秒で溶解した。平均粒径は0.6 mm であった。該イブプロフェン顆粒は、発泡性錠剤の調製に、または、所望によりさらなる賦形剤ならびにフレーバー剤および甘味料と共に、サシェ中に詰めるために最も適する。

10

【0091】

実施例5: 真空造粒機中における、有機溶媒の添加を用いない活性成分含有顆粒の調製
加熱および冷却可能な1400リットルの真空造粒機中に、412 kg のイブプロフェン (2000 モル)、276.0 kg の炭酸カリウム (2000 モル) および14.6 kg のリジン (100 モル) を連続的に注ぎ入れた。真空造粒機の加熱ジャケットを50に設定した。90分の攪拌の間、生成物温度が68に上昇した。生成物はこの時、完全に水溶性であった。真空を10分間かけ、次いで、生成物温度35まで冷却した。ある程度大きな微細顆粒の塊が形成した。したがって、該物質を1.25 mm のメッシュ幅を有する篩にかけた。

20

【0092】

水溶性アルカリ性賦形剤に対するイブプロフェンの比率は、1:1.05 であった。イブプロフェン含量は、102.7% (出発混合物中58.7%イブプロフェンに相対的) であった。含量の増加は、やや高温で行った反応の間に、少量の形成した炭酸水素カリウムがCO₂ および水の形成下にイブプロフェンと反応したことを示唆する。

【0093】

代表的な1 g 試料は、実施例2に記載の方法にしたがって、20の水500 ml 中に12秒以内に溶解した (平均粒径0.2 mm)。該顆粒は、発泡性錠剤の調製、または水に入れる前に溶解する顆粒の調製に最も適する。

30

反応混合物には、水も溶媒も添加しなかった。

【0094】

実施例6: 押出成形機中における、K₂CO₃ / Na₂CO₃ (1:0.092) を用いる活性成分含有顆粒の調製

1時間につき、41.2 kg のイブプロフェン、および30.0 kg の炭酸カリウムおよび2.1 kg の炭酸ナトリウムの混合物を2軸押出成形機の第1のセグメント中に投入した。該2軸押出成形機の第2~第7セグメントは、反応温度100に設定した。該押出成形機の第6セグメント中、1時間につき20 kg のマルチトールを重力測定法で加えた。該押出成形機の第8~第10セグメントを30に設定して、可溶化した生成物を冷却した。添加したイブプロフェンおよび水溶性塩基性賦形剤の該押出成形機中における平均滞留時間は、約2分であった。押出成形機の末端で、まだ弱粘性の顆粒が排出され、2、3分後、それを2.0 mm のメッシュ幅を有する篩によってスクリーンすることができた。

40

【0095】

押し出された塊は、非常に透明に水に溶けた。アルカリ性賦形剤に対するイブプロフェンの比率は、1:1.19であり、ナトリウム塩に対するカリウム塩の比率は、1:0.092であった。可溶化した塊の活性成分含量 (イブプロフェンの出発含量44.16%に相対的) は、103.1%であった。押出成形機中における短い滞留時間に必要とされるより厳しい反応条件のために、反応は、あまり明確ではなく、ある程度の形成された炭

50

酸水素ナトリウムおよび形成された炭酸水素カリウムの少量は、 CO_2 および水に変化した。

【0096】

顆粒の走査電子顕微鏡試験は、該顆粒がハチの巣状構造を有し、約 $30\text{ }\mu\text{m}$ 径の空隙を有することを示した。これらは、明らかに、 CO_2 の微小気泡を捕獲した。また、このことが、押出成形顆粒がサシェまたはスティックパックの調製に非常に適する理由である。該顆粒が水中に振盪された場合、明らかに、捕獲された二酸化炭素のせいで、2、3秒後に、水表面に浮かび始め、溶解する。

平均粒径 0.8 mm の押出成形顆粒は、実施例 2 に記載の条件下、26秒以内に溶解した。

【0097】

実施例 7：発泡性顆粒の調製

下記の材料

105.8 kg	クエン酸
133.4 kg	クエン酸ナトリウム
501.4 kg	炭酸水素ナトリウム
18.4 kg	サッカリンナトリウム
4.6 kg	パルミチン酸シュークロース
13.8 kg	ヒドロキシプロピルメチルセルロース

を真空造粒機中に投入し、10分間混合した。4.6 kg のエタノールを単一物質ノズルを用いて該混合物中に噴霧し、全混合物をさらに15分間攪拌した。微細構造の顆粒が形成した。該真空造粒機の水ジャケットを 60°C および約 100 ミリバールの真空に設定した。約 75 分間乾燥後、生成物を約 $30\sim 35^\circ\text{C}$ に冷却し、発泡性顆粒を取り出した。該顆粒を 1.25 mm のメッシュ幅を有する篩でスクリーンし、密閉容器中で保管した。

【0098】

実施例 8：発泡性錠剤の調製

適当な混合容器中、710 kg の実施例 1 のイブプロフェン顆粒、1690 kg の実施例 7 の発泡性顆粒、250 kg の炭酸水素ナトリウム、100 kg のクエン酸、10 kg のメントールフレーバー剤 (163592 Symrise)、および 40 kg のグレープフルーツフレーバー剤 (3018177 Symrise) を注ぎ入れ、15分間混合した。

【0099】

下記の発泡性錠剤が既知の技術的方法において、該混合物から調製された。

【0100】

【表 1】

錠剤	イブプロフェン含量 [mg]	直径 [mm]	錠剤重量 [mg]
1	200	18	1400
2	400	25	2800
3	600	25	4200

【0101】

全錠剤は、2～3.5分以内に透明に溶解した。錠剤の強度は、200 mg 発泡性錠剤で 50 N、400 および 600 mg 発泡性錠剤で約 $60\sim 90\text{ N}$ であった。上記の分解時間後、事実上、沈澱は目に見えなかった。錠剤の分解は、錠剤中に見られる顆粒の迅速かつ完全な溶解によって達成された。実際、発泡性錠剤の分解後にまだ見られうる活性成分の粗粒子は、形成しなかった。特に、注目すべきは、市販の錠剤と比べて優れた 200 mg 発泡性錠剤の風味、および目に見える活性成分の浮遊粒子がなく透明に溶解することである。

【 0 1 0 2 】

実施例 9：飲用顆粒の調製

400 kg の実施例 6 のイブプロフェン顆粒を 80 kg の実施例 7 の発泡性顆粒と混合した。10 kg のメントールフレーバー剤 (1 6 3 5 9 2 S y m r i s e) および 40 kg のグレープフルーツフレーバー剤 (3 0 1 8 7 7 S y m r i s e) を該混合物に加えた。該混合物を下記の重量で、所謂スティックパック中に詰めた。

200 mg 用量： 601 mg
400 mg 用量： 1202 mg
600 mg 用量： 1803 mg
800 mg 用量： 2404 mg

10

【 0 1 0 3 】

スティックの内容物を 20 、 200 ml の水を含有するグラス中で振盪させる場合、全用量が 30 ～ 90 秒以内で、攪拌することなく自然に溶解し、その後、いつでも飲用できる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2007/059043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K31/19		
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		
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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/07570 A (BOOTS CO PLC [GB]; DICKINSON JEFFREY [GB]; MAKWANA JAYANTILAL VITHAL []) 17 February 2000 (2000-02-17) page 15, line 6 - line 22 page 17, line 26 - line 30 page 18, line 19 - line 25	1-31
X	WO 2004/069132 A (GEBRO PHARMA GMBH [AT]; AMAN WOLFGANG [AT]; CAPELLO HEINZ [AT]) 19 August 2004 (2004-08-19) page 4, line 6 - line 16; claim 9; examples 1-8 page 9, line 21 - line 26; claims 1,4	1-31
P,X	WO 2006/100281 A (LOSAN PHARMA GMBH [DE]; GRUBER PETER [DE]) 28 September 2006 (2006-09-28) claims 1,2,4,5,8,10,11,16,29-31,39,47-49	1-31
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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
19 November 2007		30/11/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentian 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Giese, Hans-Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/059043

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 06 151 A1 (LOSAN PHARMA GMBH [DE]) 21 August 1997 (1997-08-21) page 2, line 47 - line 50 page 3, line 39 - page 4, line 21; claims 1,6-8	1-31
A	WO 2006/002836 A (LOSAN PHARMA GMBH [DE]; GRUBER PETER [DE]) 12 January 2006 (2006-01-12) page 2, line 24 - page 3, line 3; claims 7-14,22	1-31
A	US 5 445 827 A (FRITSCH CHRISTIAN [DE] ET AL) 29 August 1995 (1995-08-29) column 2, line 5 - line 63; claim 1	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/059043

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0007570	A	17-02-2000	AT 237316 T	15-05-2003
			AU 755835 B2	19-12-2002
			AU 6190499 A	28-02-2000
			BG 105303 A	30-11-2001
			BR 9912706 A	29-01-2002
			CA 2339193 A1	17-02-2000
			CN 1321084 A	07-11-2001
			DE 69906982 D1	22-05-2003
			DE 69906982 T2	04-03-2004
			EP 1100472 A1	23-05-2001
			ES 2197676 T3	01-01-2004
			HU 0103421 A2	28-02-2002
			JP 2002522377 T	23-07-2002
			MX PA01001120 A	24-04-2002
			NO 20010537 A	14-03-2001
			NZ 509806 A	29-04-2003
			PL 345811 A1	14-01-2002
			SK 1752001 A3	06-08-2001
			TR 200100611 T2	22-10-2001
			US 2006013872 A1	19-01-2006
			US 6991806 B1	31-01-2006
			ZA 200100936 A	02-07-2003
WO 2004069132	A	19-08-2004	EP 1589944 A2	02-11-2005
WO 2006100281	A	28-09-2006	AU 2006226293 A1	28-09-2006
DE 19606151	A1	21-08-1997	AU 1792597 A	10-09-1997
			WO 9730698 A1	28-08-1997
			EP 0877606 A1	18-11-1998
			US 6171617 B1	09-01-2001
			ZA 9701417 A	28-07-1998
WO 2006002836	A	12-01-2006	NONE	
US 5445827	A	29-08-1995	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/059043

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/20 A61K31/19

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
X	WO 00/07570 A (BOOTS CO PLC [GB]; DICKINSON JEFFREY [GB]; MAKWANA JAYANTILAL VITHAL []) 17. Februar 2000 (2000-02-17) Seite 15, Zeile 6 - Zeile 22 Seite 17, Zeile 26 - Zeile 30 Seite 18, Zeile 19 - Zeile 25	1-31
X	WO 2004/069132 A (GEBRO PHARMA GMBH [AT]; AMAN WOLFGANG [AT]; CAPELLO HEINZ [AT]) 19. August 2004 (2004-08-19) Seite 4, Zeile 6 - Zeile 16; Anspruch 9; Beispiele 1-8 Seite 9, Zeile 21 - Zeile 26; Ansprüche 1,4	1-31

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,
aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen
Anmeldedatum veröffentlicht worden ist"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-
scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer
anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden
soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie
ausgeführt)"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,
eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach
dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum
oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der
Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der
Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden
Theorie angegeben ist"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung
kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf
erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung
kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet
werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen
Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und
diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. November 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/11/2007

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Giese, Hans-Hermann

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/059043

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P, X	WO 2006/100281 A (LOSAN PHARMA GMBH [DE]; GRUBER PETER [DE]) 28. September 2006 (2006-09-28) Ansprüche 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 16, 29-31, 39, 47-49	1-31
A	DE 196 06 151 A1 (LOSAN PHARMA GMBH [DE]) 21. August 1997 (1997-08-21) Seite 2, Zeile 47 - Zeile 50 Seite 3, Zeile 39 - Seite 4, Zeile 21; Ansprüche 1, 6-8	1-31
A	WO 2006/002836 A (LOSAN PHARMA GMBH [DE]; GRUBER PETER [DE]) 12. Januar 2006 (2006-01-12) Seite 2, Zeile 24 - Seite 3, Zeile 3; Ansprüche 7-14, 22	1-31
A	US 5 445 827 A (FRITSCH CHRISTIAN [DE] ET AL) 29. August 1995 (1995-08-29) Spalte 2, Zeile 5 - Zeile 63; Anspruch 1	1-31

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/059043

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0007570 A	17-02-2000	AT 237316 T	15-05-2003
		AU 755835 B2	19-12-2002
		AU 6190499 A	28-02-2000
		BG 105303 A	30-11-2001
		BR 9912706 A	29-01-2002
		CA 2339193 A1	17-02-2000
		CN 1321084 A	07-11-2001
		DE 69906982 D1	22-05-2003
		DE 69906982 T2	04-03-2004
		EP 1100472 A1	23-05-2001
		ES 2197676 T3	01-01-2004
		HU 0103421 A2	28-02-2002
		JP 2002522377 T	23-07-2002
		MX PA01001120 A	24-04-2002
		NO 20010537 A	14-03-2001
		NZ 509806 A	29-04-2003
		PL 345811 A1	14-01-2002
		SK 1752001 A3	06-08-2001
		TR 200100611 T2	22-10-2001
		US 2006013872 A1	19-01-2006
		US 6991806 B1	31-01-2006
		ZA 200100936 A	02-07-2003
WO 2004069132 A	19-08-2004	EP 1589944 A2	02-11-2005
WO 2006100281 A	28-09-2006	AU 2006226293 A1	28-09-2006
DE 19606151 A1	21-08-1997	AU 1792597 A	10-09-1997
		WO 9730698 A1	28-08-1997
		EP 0877606 A1	18-11-1998
		US 6171617 B1	09-01-2001
		ZA 9701417 A	28-07-1998
WO 2006002836 A	12-01-2006	KEINE	
US 5445827 A	29-08-1995	KEINE	

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 47/22 (2006.01)		A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/00 (2006.01)		A 6 1 K 9/00	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)		A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)		A 6 1 P 25/08	

(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,MT,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ペーター・グルーバー

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 2 4 9メルツハウゼン、ベヒェルフルスト 1 3 ペー番

(72)発明者 フーベルト・ケック

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 1 1 0フライブルク、イン・デン・キルヒマッテン 2 2 番

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA36 AA99 BB01 CC01 CC05 DD22A DD25A DD26A DD42A
DD43A DD50A DD51A DD59A FF01 FF06 FF33 FF67 GG12 GG13
GG14
4C206 AA01 AA02 DA24 KA01 MA03 MA05 MA55 MA61 MA72 NA02
NA09 NA11 ZA07 ZA08 ZB11