

(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2007-515487
(P2007-515487A)

(43) 公表日 平成19年6月14日(2007.6.14)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/192 (2006.01)	A 61K 31/192	4 C 076
A61K 9/08 (2006.01)	A 61K 9/08	4 C 206
A61K 47/10 (2006.01)	A 61K 47/10	
A61K 47/34 (2006.01)	A 61K 47/34	
A61K 47/14 (2006.01)	A 61K 47/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-547093 (P2006-547093)	(71) 出願人	594066006 アルベマール・コーポレーション アメリカ合衆国ルイジアナ州70801バ トンルージュ・フロリダストリート451
(86) (22) 出願日	平成16年12月13日 (2004.12.13)	(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月14日 (2006.8.14)	(72) 発明者	マー, パトリック・シー アメリカ合衆国ルイジアナ州70808バ トンルージュ・サンドストーンアベニュー 6441
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/041584	(72) 発明者	ランベス, グレゴリー・エイチ アメリカ合衆国ルイジアナ州70817バ トンルージュ・クリークホローロード18 226
(87) 國際公開番号	W02005/065665		
(87) 國際公開日	平成17年7月21日 (2005.7.21)		
(31) 優先権主張番号	10/744,545		
(32) 優先日	平成15年12月22日 (2003.12.22)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カリウムイブプロフェンの高度に濃厚な注入可能水溶液、それらの調製及びそれらの使用

(57) 【要約】

濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物及びそれらの調製が記載される。それらは(i)カリウムイブプロフェン、(ii)水；及び(iii)メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1,1-ジメチルエタノール又はそれらのいずれか2つもしくはそれより多くの混合物を含んでなる。組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの量は約60～約90重量%の範囲内である。これらの組成物は、製薬学的投薬形態物、例えば液体-充填軟質ゼラチンカプセル、シロップ、エリキサー、懸濁剤；固体の投薬形態物、例えば錠剤又はキャップレット；ならびに局所的に適用される生成物、例えばローション、クリーム又は軟膏の製造における使用に適している。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

少なくとも 50 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有し、25 で注入可能である液体組成物。

【請求項 2】

少なくとも 60 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

少なくとも 70 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

少なくとも 80 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

少なくとも 85 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

溶解されたカリウムイブプロフェン、水及び少なくとも 25 において水と混和性である少なくとも 1 種の液体アルカノールから本質的に成る請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

該液体アルカノールがエタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、2 - メチル - 1 - プロパノール又は前記のアルカノールのいずれか 2 つもしくはそれより多くの混合物である請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

該液体アルカノールがエタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール又は前記のアルカノールのいずれか 2 つもしくは 3 つ全部の混合物である請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

該液体アルカノールがエタノールから本質的に成る請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

(i) カリウムイブプロフェン、(ii) 水；ならびに(iii) メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、1,1 - ジメチルエタノール又はそれらのいずれか 2 つもしくはそれより多くの混合物を含んでなる濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物であって、ここで組成物は約 50 ~ 約 90 重量 % の範囲内の量の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有し、ここで組成物中の(i)、(ii) 及び(iii) の合計重量 % は少なくとも約 95 重量 % であり、且つここで組成物は 25 で注入可能である組成物。

【請求項 11】

(iii) がエタノール、1 - プロパノール又は 2 - プロパノールあるいはそれらのいずれか 2 つもしくは 3 つ全部の混合物である請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

該溶解されたカリウムイブプロフェンの量が約 60 ~ 約 90 重量 % の範囲内である請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

(iii) がエタノールである請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

エノタールが製薬学的に許容され得る純度のものである請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

透明な単相液体組成物である請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

該透明な単相液体組成物が、光の不在下且つ5～70の範囲内の温度で密閉された容器中で保存される場合に、調製後少なくとも400時間安定である請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

エノタール及び水が約0.30:1～約4.0:1の範囲内のエタノール対水の重量比にある請求項13に記載の組成物。

【請求項18】

組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの量が約70～約90重量%の範囲内であり、エタノール及び水が約0.30:1～約1:1の範囲内のエタノール対水の重量比にある請求項13、14又は17のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項19】

組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの量が約80～約90重量%の範囲内であり、エタノール及び水が約0.30:1～約0.80:1の範囲内のエタノール対水の重量比にある請求項13、14又は17のいずれかに記載の組成物。

【請求項20】

(a)グリセロール、(b)ポリエチレングリコール、(c)ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、(d)プロピレングリコール又は(e)(a)、(b)、(c)及び(d)のいずれか2つもしくはそれより多くの混合物が、組成物の合計重量に基づいて最高で約5重量%の量で含まれる請求項10に記載の組成物。

20

【請求項21】

組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの量が約60～約70重量%の範囲内であり、且つ(a)グリセロール、(b)ポリエチレングリコール、(c)ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、(d)プロピレングリコール又は(e)(a)、(b)、(c)及び(d)のいずれか2つもしくはそれより多くの混合物が、組成物の合計重量に基づいて最高で約5重量%の量で含まれる請求項13、14又は17のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項22】

組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの量が約70～約80重量%の範囲内であり、且つ(a)グリセロール、(b)ポリエチレングリコール、(c)ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、(d)プロピレングリコール又は(e)(a)、(b)、(c)及び(d)のいずれか2つもしくはそれより多くの混合物が、組成物の合計重量に基づいて最高で約3重量%の量で含まれる請求項13、14又は17のいずれかに記載の組成物。

30

【請求項23】

組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの量が約80～約90重量%の範囲内であり、且つ(a)グリセロール、(b)ポリエチレングリコール、(c)ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、(d)プロピレングリコール又は(e)(a)、(b)、(c)及び(d)のいずれか2つもしくはそれより多くの混合物が、組成物の合計重量に基づいて最高で約2重量%の量で含まれる請求項13、14又は17のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項24】

過剰量の未反応イブプロフェン又は未反応カリウム塩基が場合により存在すること、及び微量の1種もしくはそれより多い不純物及び/又は製造副産物が場合により存在することを除いて、(i)、(ii)及び(iii)のみを含有する請求項10又は11のいずれかに記載の組成物。

【請求項25】

過剰量の未反応イブプロフェン又は未反応カリウム塩基が場合により存在すること、及び微量の1種もしくはそれより多い不純物及び/又は製造副産物が場合により存在することを除いて、(i)、(ii)及び(iii)のみを含有する請求項13、14又は17のいずれかに記載の組成物。

50

【請求項 2 6】

組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンが約0.80:1～約1.05:1の範囲内のカリウム対イブプロフェンの分析可能なモル比を有する請求項13、14又は17のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 7】

組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンが約0.90:1～約1:1の範囲内のカリウム対イブプロフェンの分析可能なモル比を有する請求項13、14又は17のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 8】

組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンが約0.95:1～約0.98:1の範囲内のカリウム対イブプロフェンの分析可能なモル比を有する請求項13、14又は17のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 9】

組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンが約0.95:1～約0.98:1の範囲内のカリウム対イブプロフェンの分析可能なモル比を有し、且つエノタール及び水が約0.30:1～約0.80:1の範囲内のエタノール対水の重量比にある請求項13、14又は17のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 0】

組成物が透明な単相液体組成物であり、それは光の不在下且つ5～70の範囲内の温度で密閉された容器中で保存される場合に、調製後少なくとも400時間安定である請求項12に記載の組成物。

【請求項 3 1】

過剰量の未反応イブプロフェン又は未反応カリウム塩基が場合により存在すること、及び微量の1種もしくはそれより多い不純物及び/又は製造副産物が場合により存在することを除いて、(i)、(ii)及び(iii)のみを含有する請求項30に記載の組成物。

【請求項 3 2】

a)イブプロフェン、カリウム塩基、水及び場合により下記で規定されるアルカノールを含んでなる成分から黄色がかった色合いのない混合物を、場合により攪拌しながら形成し、ここで該混合物の形成において用いられるカリウム塩基対イブプロフェンの当量比は約0.80:1～約1.05:1の範囲内であり；

b) a)で形成される混合物を攪拌しながら加熱し、場合により下記で規定されるアルカノールを加え、カリウムイブプロフェンを含んでなる液体組成物を準備し；そして

c) b)からの組成物を濃縮し、場合により該濃縮の少なくとも前又はその間に下記で規定されるアルカノールを加え、(1)25で注入可能であり、(2)カリウムイブプロフェン、水及び下記で規定されるアルカノールを含んでなり、且つ(3)少なくとも約50重量%の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する注入可能な濃厚液体組成物が形成されるようにする

ことを含んでなり；

ここで本方法のa)、b)及びc)において言及される該アルカノールはa)、b)又はc)の少なくとも1つにおいて加えられ、但し該アルカノールがc)のみにおいて加えられる場合、加えられるアルカノールの少なくとも実質的な割合が該濃縮の前又はその間に加えられ、且つ本方法のa)、b)及びc)において言及される該アルカノールは独立して、25で水と混和性である少なくとも1種の液体アルカノールである方法。

【請求項 3 3】

用いられる該アルカノールがエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-1-プロパノール又は前記のアルカノールのいずれか2つもしくはそれより多くの組み合わせである請求項32に記載の方法。

【請求項 3 4】

用いられる該アルカノールがエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール又はそ

10

20

30

40

50

れらのいずれか 2 つもしくは 3 つ全部の組み合わせである請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 5】

用いられる該アルカノールがエタノールである請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 6】

アルカノール以外であり且つ大気圧又は減圧において約 80 より低温で沸騰する共沸混合物を水と形成する少なくとも 1 種の不活性有機溶媒を a) 、 b) 又は c) の少なくとも 1 つにおいて加え、但し該少なくとも 1 種の不活性有機溶媒が c) のみにおいて加えられる場合、加えられる少なくとも 1 種の不活性有機溶媒の少なくとも実質的な割合が該濃縮の前又はその間に加えられる請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 7】

該濃厚液体組成物が該少なくとも 1 種の不活性有機溶媒を実質的に含まないように濃縮を行なう請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

用いられる該アルカノールがエタノールである請求項 3 6 又は 3 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 9】

用いられる該少なくとも 1 種の不活性有機溶媒がトルエン又は n - ヘキサンである請求項 3 6 又は 3 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 0】

c) における濃縮が、生成物の有意な発色又は分解が起こらないように、熱及び場合により減圧の適用により b) からの組成物から液体を蒸発させることを含んでなる請求項 3 6 又は 3 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 1】

該注入可能な濃厚液体組成物が少なくとも約 70 重量 % の溶解されたカリウムイブロフェンを含有する請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

該注入可能な濃厚液体組成物が少なくとも約 80 重量 % の溶解されたカリウムイブロフェンを含有する請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 3】

用いられる該アルカノールが少なくとも a) 又は b) において加えられ且つエタノールであり、且つ該注入可能な濃厚液体組成物が少なくとも約 70 重量 % の溶解されたカリウムイブロフェンを含有する請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 4】

該注入可能な濃厚液体組成物が少なくとも約 80 重量 % の溶解されたカリウムイブロフェンを含有する請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

用いられる該アルカノールが少なくとも a) 又は b) において加えられ且つ (a) 1 - プロパノール又は (b) 2 - プロパノール又は (c) 1 - プロパノールと 2 - プロパノールの混合物又は (d) エタノールと 1 - プロパノールの混合物又は (e) エタノールと 2 - プロパノールの混合物又は (f) エタノール、 1 - プロパノール及び 2 - プロパノールの混合物である請求項 3 2 、 3 6 又は 3 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 6】

a) において、水及びイブロフェンが約 0.2 : 1 ~ 約 0.8 : 1 の範囲内の水対イブロフェンの重量比で用いられる請求項 3 2 、 3 5 又は 3 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 7】

該水対イブロフェンの重量比が約 0.25 : 1 ~ 約 0.40 : 1 の範囲内である請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

該カリウム塩基対イブロフェンの当量比が約 0.95 : 1 ~ 約 0.98 : 1 の範囲内である請求項 3 2 、 3 5 又は 3 6 のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 4 9】

a)において、水及びイブプロフェンが約0.25:1～約0.40:1の範囲内の水対イブプロフェンの重量比で用いられ、用いられる該アルカノールが少なくともa)又はb)において加えられ且つエタノールであり、該注入可能な濃厚液体組成物が少なくとも約70重量%の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する請求項32、35又は36のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 0】

該カリウム塩基が水酸化カリウム又は炭酸カリウムあるいは水酸化カリウムと炭酸カリウムの組み合わせである請求項49に記載の方法。

【請求項 5 1】

a)において、カリウム塩基及び水が漸増的に、別々に又は組み合わせてあるいは両方で、得られる混合物を攪拌しながらイブプロフェンに加えられる請求項32に記載の方法。

【請求項 5 2】

カリウムイブプロフェン、水及びエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール又はそれらのいずれか2つもしくは3つ全部の液体混合物を形成せしめ、得られる液体混合物に熱及び場合により減圧を適用して液体を蒸発させ、それにより少なくとも1段階において(i)カリウムイブプロフェン、(ii)水；及び(iii)エタノール、1-プロパノール又は2-プロパノール又はそれらのいずれか2つもしくは3つ全部の混合物を含んでなる濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物を形成することを含んでなり、ここで組成物は約50～約90重量%の範囲内の量の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有し、ここで組成物中の(i)、(ii)及び(iii)の合計重量%は少なくとも約95重量%であり、且つここで組成物は25において注入可能である方法。

【請求項 5 3】

濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物の個々の製薬学的投薬量分をゼラチン殻内にカプセル封入することを含んでなる、個々の製薬学的投薬形態物においてカリウムイブプロフェンを与える方法であって、該濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物は(i)カリウムイブプロフェン、(ii)水及び(iii)エタノールを含んでなり、ここで組成物は約50～約90重量%の範囲内の量の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有し、ここで組成物中の(i)、(ii)及び(iii)の合計重量%は少なくとも約95重量%であり、且つここで組成物は25において注入可能である方法。

【請求項 5 4】

該濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物の個々の投薬量分の回りにゼラチンのリボンを合わせて密封し(sealing ribbons of gelatin together)、それによって該投薬量分をカプセル封入することにより、該ゼラチン殻を形成する請求項53に記載の方法。

【請求項 5 5】

該ゼラチン殻が軟質ゼラチン殻である請求項53に記載の方法。

【請求項 5 6】

該組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンが約0.95:1～約0.98:1の範囲内のカリウム対イブプロフェンのモル比を有する請求項53～55のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 7】

該組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの量が約80～約90重量%の範囲内であり、エタノール及び水が約0.30:1～約0.80:1の範囲内のエタノール対水の重量比にある請求項56に記載の方法。

【請求項 5 8】

内部の密閉された空間を区画する少なくとも1個の製薬学的カプセルを含んでなる製品であって、該カプセルは経口的投与のために寸法が決められ且つ形作られ、且つ該空間内に(i)カリウムイブプロフェン、(ii)水；及び(iii)エタノールを含んでなる

10

20

30

40

50

ある量の濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物を含有し、ここで組成物は約50～約90重量%の範囲内の量の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有し、ここで組成物中の(i)、(ii)及び(iii)の合計重量%は少なくとも約95重量%であり、且つここで組成物は25において注入可能である製品。

【請求項59】

該カプセルが軟質ゼラチンカプセルである請求項58に記載の製品。

【請求項60】

該組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンが約0.95:1～約0.98:1の範囲内のカリウム対イブプロフェンの分析可能なモル比を有する請求項59に記載の製品。

10

【請求項61】

該組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの量が約80～約90重量%の範囲内であり、エノタール及び水が約0.30:1～約0.80:1の範囲内のエタノール対水の重量比にある請求項60に記載の製品。

【請求項62】

カリウムイブプロフェン、水及びエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール又はそれらのいずれか2つもしくは3つ全部の液体混合物を形成せしめ、得られる液体混合物に熱及び場合により減圧を適用して液体を蒸発させ、それにより少なくとも1段階において少なくとも50重量%の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物を形成せしめることを含んでなり、組成物が25において注入可能である方法。

20

【請求項63】

濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物の個々の製薬学的投薬量分をゼラチン殻内にカプセル封入することを含んでなる、個々の製薬学的投薬形態物においてカリウムイブプロフェンを与える方法であって、該濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物は少なくとも50重量%の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有し、該組成物は25において注入可能である方法。

30

【請求項64】

内部の密閉された空間を区画する少なくとも1個の製薬学的カプセルを含んでなる製品であって、該カプセルは経口的投与のために寸法が決められ且つ形作られ、且つ該空間内に少なくとも50重量%の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有するある量の濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物を含有し、該組成物は25において注入可能である製品。

30

【請求項65】

請求項1に従う液体組成物を含んでなる少なくとも1つの成分から形成される製薬学的生成物。

【請求項66】

生成物が少なくとも部分的に液体形態にある請求項65に従う製薬学的生成物。

【請求項67】

請求項10に従う液体組成物を含んでなる少なくとも1つの成分から形成される製薬学的生成物。

40

【請求項68】

生成物が少なくとも部分的に液体形態にある請求項67に従う製薬学的生成物。

【請求項69】

鎮痛処置に反応性の少なくとも1つの症状を示す哺乳類に請求項65又は請求項67のいずれかに従う生成物の製薬学的に有効な量を投与することを含んでなる方法。

【請求項70】

製薬学的に有効な量が約20～約800mgの範囲内の酸形態のイブプロフェンのその場量(in situ amount)を哺乳類に与えるのに十分である請求項69の方法。

50

【請求項 7 1】

カリウムイブプロフェン液体組成物を個々の製薬学的ゼラチン殻中に導入することを含んでなる、個々の製薬学的投薬形態物においてカリウムイブプロフェンを与える方法であって、該カリウムイブプロフェン液体組成物は、導入時に、少なくとも 50 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有し且つ 25 において注入可能である方法。

【請求項 7 2】

該カリウムイブプロフェン液体組成物が、導入時に、少なくとも 70 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

該カリウムイブプロフェン液体組成物が、導入時に、少なくとも 85 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する請求項 7 1 に記載の方法。 10

【請求項 7 4】

該カリウムイブプロフェン液体組成物がさらに水及びエタノールを含有する請求項 7 1 ~ 7 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7 5】

中にカリウムイブプロフェン液体組成物が導入された少なくとも 1 個の製薬学的ゼラチン殻を含んでなる製品であって、該カリウムイブプロフェン液体組成物は、導入時に、少なくとも 50 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有し且つ 25 において注入可能である製品。

【請求項 7 6】

該カリウムイブプロフェン液体組成物が、導入時に、少なくとも 70 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する請求項 7 5 に記載の製品。

【請求項 7 7】

該カリウムイブプロフェン液体組成物が、導入時に、少なくとも 85 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する請求項 7 5 に記載の製品。

【請求項 7 8】

該カリウムイブプロフェン液体組成物がさらに少なくとも水及びエタノールを含有する請求項 7 5 ~ 7 7 のいずれかに記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

技術的分野

本発明は、少なくとも部分的に溶媒和されるか、及び / 又は少なくとも部分的にイオン化されるか、及び / 又は少なくとも錯体化される 2 - (4 - イソブチルフェニル) プロピオン酸カリウムであると思われるものの新規な高度に濃厚な水性液体組成物に関する。かくして組成物は少なくともいくらかのカリウムカチオン及び 2 - (4 - イソブチルフェニル) プロピオネートアニオンを含有し得ると思われる。もしそのような組成物からすべての液体が除去されたら、得られる固体は少なくとも支配的な (predominant) 量の 2 - (4 - イソブチルフェニル) プロピオン酸カリウムを含んでなるであろう。

【0 0 0 2】

従って簡便のため及び単に便宜上、カリウムイブプロフェンと関連して「溶解された」という用語が本文書中で頻繁に用いられる。この用語はその通常の意味において、ある量のカリウムイブプロフェンが溶液にされたことを特定するために用いられる。この用語は、液体組成物中にあるものが実際にそのままの 2 - (4 - イソブチルフェニル) プロピオニ酸カリウムであることの表現として意図されてはいない。むしろ該用語は、濃厚液体組成物から液体のすべてが除去されると 2 - (4 - イソブチルフェニル) プロピオニ酸カリウムが固相中に存在するであろうこと、ならびに濃厚液体組成物中にある間、それは部分的もしくは全体的に溶媒和された形態及び / 又はイオン化された形態及び / 又は錯体化された形態及び / 又は何らかの他の溶解されたもしくは可溶性の形態にあり得ることを特定するために用いられる。要するに、溶解された量のカリウムイブプロフェンは、固相又は

10

20

30

40

50

ゲル相のような視覚で認知され得る分離された相の形態にない。

【背景技術】

【0003】

背景

特許文献1及び特許文献2は、5mLの水溶液当たりに約25mg～400mgのイブプロフェン組成物が存在するある種の液体イブプロフェン組成物の調製及び使用を記載している。これらの値は0.5～8重量%溶液に相当する。スクロースを含むかもしくは含まないナトリウムカルボキシメチルセルロースのようなメチルセルロース組成物は、これらの溶液中の成分として用いられる。後者の特許に従うと、「メチルセルロース組成物はイブプロフェンを水性媒体中で可溶性にする」。

10

【0004】

特許文献3は、軟質ゼラチンカプセル中のような投薬形態物中で有用な溶液においてイブプロフェンのような製薬学的に活性な成分の濃度を向上させる方法を記載している。方法は、製薬学的に活性な成分のその場で生成するナトリウム又はカリウム塩のための溶媒として、約200ダルトン～約100,000ダルトンの分子量を有するポリエチレングリコールの使用を含む。前記の特許の方法により、約8重量%より高い濃度を有する溶液が達成されるが、不運なことに、示される溶解されたカリウムイブプロフェンの最大濃度は約24.2重量%であり、これは約50モル%未満のイブプロフェンがカリウム塩に転換される場合に達成された。また、そのような成分のナトリウムもしくはカリウム塩への完全な転換は、より高い濃度に反応を推し進める試みがポリエチレングリコール溶媒との望ましくない反応を生ずるので、達成されなかった。この望ましくない副反応を最少にするために、この方法では凝った処理段階が用いられる。

20

【0005】

特許文献4は、イブプロフェンがポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル中に溶解され、KOHで処理される組成物を開示している。その特許の請求項1及び5のそれぞれに示される割合から、溶解されたカリウムイブプロフェンの理論的な最大濃度は、48重量%の脂肪酸エステル及び3.6重量%の水を含有する系中で48.4重量%であろう。その特許に示される実験データにおいて(表1)、溶解されたカリウムイブプロフェンの濃度は、35.2重量%のイブプロフェン、33.3重量%のポリエチレングリコール(P EG 600)及び7.3重量%の水も含んでなる系中で24.2重量%であった。

30

【特許文献1】米国特許第4,859,704号明細書

【特許文献2】米国特許第4,861,797号明細書

【特許文献3】米国特許第6,387,400号明細書

【特許文献4】米国特許第5,912,011号明細書

【発明の開示】

【0006】

発明の簡単なまとめ

本発明は、中でも水性液体媒体中に少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも60重量%、より好ましくは少なくとも約70重量%、そしてさらにもっと好ましくは少なくとも約80重量%の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する注入可能な液体組成物を提供し、それはポリエチレングリコール又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルのような長鎖有機化合物をその中で使用する必要がない。これらの注入可能な液体組成物中で用いられる好ましい溶媒系は水及び少なくとも25において水と混和性の少なくとも1種のC₁～₄アルカノールの混合物を含んでなる。「少なくとも25で水と混和性」という句は、アルカノールが液体状態にある時、25において液体状態にある水と混和性であることならびに25より高い及び/又は低い温度においてアルカノール及び水が液体状態にある時も、アルカノールが液体状態にある場合、水と混和性であることができる(しかしそうである必要はない)ことを意味する。

40

【0007】

好ましい態様において、新規な組成物は(i)カリウムイブプロフェン、(ii)水；

50

ならびに (i i i) エタノール、 1 - プロパノール又は 2 - プロパノールあるいはそれらのいずれか 2 つもしくは 3 つ全部の混合物を含んでなる濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物であり、ここでカリウムイブプロフェンは溶解された形態にあり、且つここで溶解されたカリウムイブプロフェンの量は約 60 ~ 約 90 重量 % の範囲内であり、ここで組成物中の (i) 、 (i i) 及び (i i i) の合計重量 % は少なくとも約 95 重量 % であり、且つここで組成物は少なくとも 25 で注入可能である。より好ましくは、 (i i i) は本質的にエタノールから成り、そして最も好ましくはエタノールである。

【 0008 】

本発明の他の態様において、それは：

a) イブプロフェン、カリウム塩基、水及び場合により下記で規定されるアルカノールを含んでなる成分から黄色がかった色合いのない混合物を、場合により攪拌しながら形成し、ここで該混合物の形成において用いられるカリウム塩基対イブプロフェンの当量比は約 0.80 : 1 ~ 約 1.05 : 1 の範囲内であり；

b) a) で形成される混合物を攪拌しながら加熱し、場合により下記で規定されるアルカノールを加え、カリウムイブプロフェンを含んでなる液体組成物を準備し；そして

c) b) からの組成物を濃縮し、場合により該濃縮の少なくとも前又はその間に下記で規定されるアルカノールを加え、(1) 少なくとも 25 で注入可能であり、(2) カリウムイブプロフェン、水及び下記で規定されるアルカノールを含んでなり、且つ(3) 少なくとも約 60 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する注入可能な濃厚液体組成物が形成されるようにする

ことを含んでなる方法を提供し；

ここで本方法の a) 、 b) 及び c) において言及される該アルカノールは a) 、 b) 又は c) の少なくとも 1 つにおいて加えられ、但し該アルカノールが c) のみにおいて加えられる場合、加えられるアルカノールの少なくとも実質的な割合が該濃縮の前又はその間に加えられ、且つ本方法の a) 、 b) 及び c) において言及される該アルカノールは独立して、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、1,1 - ジメチルエタノールならびにそれらのいずれか 2 つもしくはそれより多くの組み合わせより成る群から選ばれる。好ましくは、c) で行なわれる濃縮操作は、最高で約 80 の温度で行なわれる蒸発により、例えば蒸留、フラッシング、共沸蒸留、真空蒸留などにより b) からの組成物から液体を除去することを含むが、生成物の有意な発色又は分解を生じないいずれの温度を用いることもできる。

【 0009 】

本発明のさらに別の態様及び側面は、続く記述及び添付の請求項からさらにもっと明らかになるであろう。

【 0010 】

発明のさらに詳細な記述

本発明の濃厚液体組成物は、その高濃度にかかわらず、製薬学的投薬形態物の製造に含まれる処理操作において容易に取り扱い且つ用いることができる注入可能な液体である。本明細書で用いられる場合、「注入可能」という用語は、本発明の液体組成物を、少なくとも 25 の温度にある場合、それが少なくとも地球の海面レベルに存在する場合の重力以外の特別な力を適用することなく、1 つの容器から他の容器に、又は何かの中に、それを覆ってもしくはその上に流れさせるかもしくは落とすことができることを意味する。言い換えると、本明細書で用いられる「少なくとも 25 において注入可能」という句は、組成物が液体状態にある場合、それが少なくとも地球の海面レベルに存在する場合の重力以外の特別な力を適用することなく 25 において注入可能であること、ならびに組成物が少なくとも 25 より低い及び / 又は高い 1 つの温度にある時も、組成物が液体状態にある場合、それが少なくとも地球の海面レベルに存在する場合の重力以外の特別な力を適用することなく 25 において注入可能である（しかしそうである必要はない）ことを意味する。製薬学的調製物の調製に用いられる場合、存在するアルカノールが人間の内部的消費用の製薬学的に許容され得る純度のエタノールである本発明の液体組成物は、内部的

10

20

30

40

50

及び外部的使用に適しているが、存在するアルカノールが（A）人間の内部的消費用の製薬学的に許容され得る純度ではないエタノール及び／又は（B）メタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1,1-ジメチルエタノール又は前記のいずれか2つもしくはそれより多くの組み合わせであり、エタノールを含むか、もしくは含まない本発明の組成物は、そのままで直接の人間の内部的使用を目的としておらず、むしろ外部的な局所用皮膚調製物などの調製におけるような他の使用を目的とする。

【0011】

前記の使用に関する考察に加え、本発明の液体組成物は2つの部門に含まれる。1つのそのような部門において、液体組成物は透明な単相液体組成物である（言い換えると組成物は、唯一の液相を有する固体を含まない透明な溶液である）。この部門の好ましい態様において、透明な単相液体組成物は、それが光の不在下且つ5～70の範囲内の温度で密閉された容器中で保存されると、調製から直後の少なくとも400時間、透明な単相組成物のままであるという意味で、安定である。本発明の高度に濃厚な液体組成物がこの好ましい部門に含まれるかどうかを知るために、その安定性を評価するため、5～70の範囲内の種々の温度で試験を行なうことは必要ない。適した試験法は、光の不在下における密閉された容器中の調製の直後に、透明な単相の試料を5の一定の温度における密閉された容器中に400時間置くことである。そのような保存の直後に、可視波長領域内の光の下で組成物を見る時、試料中の分離固体もしくは分離液層を裸眼で見ることができなかったら、試料は安定であるとみなされる。5より高いいずれかの温度で同じ保存試験を行なう必要はなく、それは、試料が5において前記の試験に合格したら、実験は、それが5～70の範囲内のもっと高い温度において試験に合格するであろうことを示したからである。

【0012】

かくして存在するアルカノールが人間の内部的消費用の製薬学的に許容され得る純度のエタノールである本発明の透明な単相液体組成物は（特にそれらが上記で議論されたような安定な組成物でもある場合）、充填された軟質カプセルならびにシロップ、エリキサー、懸濁剤及び錠剤、キャップレット（c a p l e t s）及び充填された硬質ゼラチンカプセルのような個体投薬形態物を含む他の製薬学的投薬形態物のようないずれの多様な製薬学的投薬形態物の製造における使用にも高度に適している。そのような組成物は調製から直後の少なくとも400時間安定なので、それらが破壊的な高温又は安定性に不利な何らかの他の状態に供されないかぎり、それらはもっと長時間同じ安定な状態に留まると思われる。

【0013】

存在するアルカノールが人間の内部的消費用の製薬学的に許容され得る純度のエタノール以外の1種もしくはそれより多い水混和性C₁～₄アルカノールである本発明の透明な単相液体組成物は（特にそれらが上記で議論されたような安定な組成物でもある場合）、膏薬、クリーム、軟膏、ローション、局所的に適用される液体などの形態のような外部的投与のための種々の製薬学的投薬形態物の製造における使用に高度に適している。

【0014】

（1）存在するアルカノールが人間の内部的消費用の製薬学的に許容され得る純度のエタノールのみであり、特に組成物が安定な組成物でもある場合の本発明の透明な単相液体組成物及び（2）少なくとも1種の水混和性C₁～₄アルカノールが人間の内部的消費用の製薬学的に許容され得る純度のエタノール以外であり、特に組成物が安定な組成物でもある本発明の透明な単相液体組成物の間では、（1）の組成物がそれらのより広い使用分野のために、好ましい。

【0015】

本発明の液体組成物の第2のそのような部門は、外観が曇っている（h a z y）か、曇っている（c l o u d y）か、濁っており、及び／又は粒子を含有し、それは最高で約80における真空濾過もしくは遠心のような適した物理的方法により除去され得、且つそれにもかかわらず少なくとも60重量%の溶解されたカリウムイブロフェンを含有する

10

20

30

40

50

組成物である。曇り及び／又は粒子を除去できない場合、そのような組成物は、あまり好ましくないが、懸濁剤、膏薬、クリーム及びローションのような人間の外部的適用のための製品のような製薬学的投薬形態物の製造に有用である。そのような組成物中に存在するアルカノールが製薬学的に許容され得る純度のエタノールのみである場合、必要なら、組成物を人間の内部的投与用の懸濁剤の調製において用いることもできる。

【0016】

本発明の注入可能な濃厚液体組成物は、好ましくは少なくとも約70重量%の溶解されたカリウムイブプロフェン、より好ましくは少なくとも約80重量%の溶解されたカリウムイブプロフェン、そして最も好ましくは少なくとも約85重量%の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する。

10

【0017】

カリウムイブプロフェン、水及びメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1,1-ジメチルエタノール又はそれらのいずれか2つもしくはそれより多くの混合物（下記で集合的に「水混和性C₁~₄アルカノール」と呼ぶことがある）以外のいずれの成分の使用も、本発明の濃厚液体組成物の調製に必要でない。かくしてカルボキシメチルセルロース組成物及び／又はスクロース可溶化剤、グリコール類、例えばポリエチレングリコール又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル及び／又はプロピレングリコールのような成分は必要でない。しかしながら必要なら、少量の1種もしくはそれより多い追加の有機液体添加物、例えばグリセロール、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル及び／又はプロピレングリコールが本発明の組成物中に含まれることができ、但し（A）本発明の組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの濃度が約60~約70重量%の範囲内である場合、そのような添加物の量は組成物の合計重量の約5重量%までであることができるが、それより多くはなく；（B）本発明の組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの濃度が約70~約80重量%の範囲内である場合、そのような添加物の量は組成物の合計重量の約3重量%までであることができるが、それより多くはなく；そして（C）本発明の組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの濃度が約80~約90重量%の範囲内である場合、そのような添加物の量は組成物の合計重量に基づいて約2重量%までであることができるが、それより多くはない。好ましい本発明の組成物は、1種もしくはそれより多い水混和性C₁~₄アルカノール以外の有機溶媒又は有機可溶化剤を含有しない。水混和性C₁~₄アルカノールの中で、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール又はそれらのいずれか2つもしくは3つ全部の混合物が、本発明の実施において用いるのに好ましいアルカノールである。より好ましいのはエタノールであり、そして最も好ましいのは製薬学的に許容され得る純度のエタノールである。

20

【0018】

本発明はその態様の1つにおいて、（i）カリウムイブプロフェン、（ii）水及び（iii）エノタール、好ましくは製薬学的に許容され得る純度のエタノールを含んでなる濃厚注入可能安定カリウムイブプロフェン液体組成物を提供し、ここで溶解されたカリウムイブプロフェンの量は約60~約90重量%の範囲内であり、ここで組成物中の（i）、（ii）及び（iii）の合計重量%は少なくとも約95重量%であり、且つここでエタノール対水の重量比は約0.25:1~約4.0:1の範囲内である。より好ましくは、組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの濃度は約70~約90重量%の範囲内であり、エタノール対水の重量比は約0.30:1~約1:1の範囲内である。よりさらに好ましくは、組成物の溶解されたカリウムイブプロフェンの濃度は約80~約90重量%の範囲内であり、エタノール対水の重量比は約0.30:1~約0.80:1の範囲内である。さらにもっと好ましくは、組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの濃度は約85~約90重量%の範囲内であり、エタノール対水の重量比は約0.30:1~約0.60:1の範囲内である。本発明のこの態様の最も好ましい組成物において、場合により過剰量（カリウム塩基対イブプロフェンの当量比が約0.80:1~約1.05:1の範囲内であるが、1:1ではない場合）の未反応イブプロフェン又は未反応のカリウム

30

40

50

塩基が存在することを除いて、及び場合により微量の 1 種もしくはそれより多い不純物及び / 又は製造副産物が存在することを除いて、組成物は (i) 、 (i i) 及び (i i i) のみを含んでなる。

【 0 0 1 9 】

本発明の他の態様において、例えば局所的に適用される製薬学的調製物として、もしくはその中での、外部的製薬学的使用に適応させた濃厚注入可能安定カリウムイブプロフェン液体組成物を提供し、該液体組成物は (i) カリウムイブプロフェン、 (i i) 水；及び (i i i) 1 種もしくはそれより多い水混和性 C_{1-4} アルカノールを含んでなり、ここで溶解されたカリウムイブプロフェンの量は約 60 ~ 約 90 重量 % の範囲内であり、ここで組成物中の (i) 、 (i i) 及び (i i i) の合計重量 % は少なくとも約 95 重量 % であり、且つここで (i i i) 対水の重量比は約 0.25 : 1 ~ 約 4 : 1 の範囲内である。本発明のこの態様の最も好ましい組成物において、場合により過剰量の未反応イブプロフェン又は未反応のカリウム塩基が存在すること（カリウム塩基対イブプロフェンの当量比が約 0.80 : 1 ~ 約 1.05 : 1 の範囲内であるが、 1 : 1 ではない場合）を除いて、及び場合により微量の 1 種もしくはそれより多い不純物及び / 又は製造副産物が存在することを除いて、組成物は (i) 、 (i i) 及び (i i i) のみを含んでなる。本発明のこれらの態様において、製薬学的に許容され得る純度のエタノールを用いる必要はなく、かくして製薬学的に許容され得る純度のエタノールを含まない組成物は比較的高価でない。

【 0 0 2 0 】

本発明の特徴は、本発明の組成物を特徴付ける高濃度が、イブプロフェンの少なくとも 80 % がカリウム塩基により中和されたカリウムイブプロフェンを用いて達成されることである。かくして得られる濃厚組成物の pH を、種々の材料から作られるカプセルにおける使用にそれがより順応できるように修正することが可能である。これに関連し、米国特許第 5,071,643 号明細書は軟質ゲルカプセル中での使用のための充填液体と関連して、充填液体の pH は 2.5 より低いかもしくは 7.5 より高くてはならないこと及び 2.5 より低い pH においてゼラチンは加水分解し、漏れを引き起こすことを記載している。

【 0 0 2 1 】

上記の本発明の高度に濃厚なエノタール - 含有液体組成物（すなわちメタノール、 1 - プロパノール、 2 - プロパノール、 1,1 - ジメチルエタノールを含まず、エタノールが製薬学的に許容され得る純度のものである組成物）は、 (i) 軟質カプセルを含むカプセルの充填において組成物をそのままで用いることができ、 (i i) 軟質カプセルを含むカプセルの充填において用いられるべき液体投薬形態物の製造に組成物を用いることができ、且つ (i i i) シロップ、懸濁剤、エリキサー及び内部的もしくは外部的投与用の他の液体投薬形態物の製造において組成物を用いることができる点で、多様な製薬学的適用において特に有用である。さらに、製薬学的に許容され得る純度のエタノール以外のいずれの水混和性 C_{1-4} アルカノールをも含まないこれらの本発明のエタノール - 含有組成物は、固体形態にある適した賦形剤又は担体上に吸収させるか、又はその中に吸着させることによるような、固体の製薬学的投薬形態物の形成において用いられ得る。製薬学的に許容され得る純度のエタノール以外のいずれの水混和性 C_{1-4} アルカノールをも含まないそのような投薬形態物は、内部的又は外部的適用に適しており、但し、投薬形態物の内部的投与を排除する他の成分は含まれない。上記の通り、製薬学的調製物の調製に用いられる場合、製薬学的に許容され得る純度のエタノール以外の高度に濃厚な水混和性 C_{1-4} アルカノールはそのままで、局所的に適用される皮膚調製物におけるような外部的使用のみを目的とする。組成物中に存在するメタノール、 1 - プロパノール、 2 - プロパノール又は 1,1 - ジメチルエタノールあるいはそれらのいずれか 2 つもしくはそれより多くの混合物のすべてが統いて 1 種もしくはそれより多い製薬学的に許容され得る液体で置き換えられ、且つ組成物中に存在するすべてのエタノールが製薬学的に許容され得る純度のものである場合、得られる組成物を内部的投与に使用することができる。

10

20

30

40

50

【0022】

本発明は、上記の高度に濃厚且つ顕著に有用な組成物を100%のような高い収率で調製するための新規な方法 (process technology) も提供する。例えば本発明の1つの態様において、本発明の濃厚カリウムイブプロフェン液体組成物は：

a) イブプロフェン、カリウム塩基、水及び場合により下記で規定されるアルカノールを含んでなる成分から黄色がかった色合いのない混合物を、場合により攪拌しながら形成し、ここで該混合物の形成において用いられるカリウム塩基対イブプロフェンの当量比は約0.80:1～約1.05:1の範囲内であり；

b) a) で形成される混合物を攪拌しながら加熱し、場合により下記で規定されるアルカノールを加え、カリウムイブプロフェンを含んでなる液体組成物を準備し；そして

c) b) からの組成物を濃縮し、場合により該濃縮の少なくとも前又はその間に下記で規定されるアルカノールを加え、(1)25で注入可能であり、(2)カリウムイブプロフェン、水及び下記で規定されるアルカノールを含んでなり、且つ(3)少なくとも約60重量%の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する注入可能な濃厚液体組成物が形成されるようにする

ことを含んでなる方法の使用により調製され；

ここで本方法のa)、b) 及びc)において言及される該アルカノールはa)、b) 又はc)の少なくとも1つにおいて加えられ、但し該アルカノールがc)のみにおいて加えられる場合、加えられるアルカノールの少なくとも実質的な割合が該濃縮の前又はその間に加えられ、且つここで本方法のa)、b) 及びc)において言及される該アルカノールは独立して、メタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1,1-ジメチルエタノール及びそれらのいずれか2つもしくはそれより多くの組み合わせより成る群から選ばれる（すなわちそのようなアルカノールは少なくとも1種の水混和性C₁～4アルカノールである）。アルカノールがc)のみにおいて加えられる場合、本発明の注入可能濃厚液体組成物の調製を生ずるのに十分なアルカノールが存在するように、加えられるアルカノールの少なくとも実質的な割合が該濃縮の前又はその間に加えられる。そのような場合、濃縮操作が完了した後にいくらかの追加のアルカノールを加えることもできる。

【0023】

好ましい態様において、水と共に沸混合物を形成し、且つメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1,1-ジメチルエタノール又はそれらのいずれか2つもしくはそれより多くの組み合わせ以外である（いずれのC₁～4アルカノールが用いられても）不活性有機溶媒を上記の方法の実施中に、(A)少なくともa)においてa)における該混合物に、又は(B)少なくともb)においてb)における該混合物に、又は(C)少なくともc)においてb)からの組成物に該濃縮の前もしくはその間に加える。好ましくは、本発明に従って調製される濃厚液体組成物が不活性有機溶媒を実質的に含まないよう濃縮が行なわれる。不活性有機溶媒を「実質的に含まない」により、本発明の最終的な組成物中に微量又は微量より多くさえ存在し得ることを意味し、但し不活性有機溶媒の残留量は最終的な組成物が供されるであろう特定の製薬学的操作において製薬学的に許容され得る量である。一般的に、本発明の最終的な組成物中の残留有機溶媒の量は、もしあっても少ないほどより良い。c)における濃縮は1回の操作で行なわれる必要がないことに注意することが重要である。必要なら、c)の濃縮操作を段階的に且つ異なる位置で及び/又は異なる時間に行い、本発明の組成物を調製することができる。本発明の最終的な組成物の組成は、本明細書の他の箇所で記載される通りである。

【0024】

簡便のために、1種もしくはそれより多い水混和性C₁～4アルカノール以外であり、且つ大気圧もしくは減圧において約80未満で沸騰する共沸混合物を水と形成する不活性有機溶媒を指すために、下記で「共沸溶媒」という用語が用いられることがある。

【0025】

本発明のいずれかの方法を行なう場合、組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの濃度が約70～約90重量%の範囲内であり、水混和性C₁～4アルカノール対水の重

10

20

30

40

50

量比が約 0.30 : 1 ~ 約 1 : 1 の範囲内である生成物を作るのが好ましい。よりもっと好ましくは、組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの濃度は約 80 ~ 約 90 重量 % の範囲内であり、水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノール対水の重量比は約 0.30 : 1 ~ 約 0.80 : 1 の範囲内である。さらにもっと好ましくは、組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの濃度は約 85 ~ 約 90 重量 % の範囲内であり、水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノール、最も好ましくはエタノール対水の重量比は約 0.30 : 1 ~ 約 0.60 : 1 の範囲内である。下記の実施例からわかるであろう通り、水及びエタノールの混合物中に約 89.8 重量 % のように高い濃度の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する本発明の注入可能な液体組成物が調製された。

【0026】

10

かくして、上記の段階 a)、b) 及び c) の 1 つもしくはそれより多くにおいて加えられる少なくとも 1 種の水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールの量は、方法において調製される本発明の濃厚液体組成物が本明細書に規定される水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノール対水の重量比を達成するような量である。方法の段階 c) において濃縮操作を行なう場合に、いくらかの水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールは除去されることに注意しなければならない。従って段階 c) の前に水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールを加える場合、イブプロフェン、カリウム塩基、水及び少なくとも 1 種の水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノール (及び場合により共沸溶媒) から形成される混合物中に存在する水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールの量は、段階 c) の前には、本明細書に規定される比率より高い水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノール対水の重量比を生ずることができる。例えば水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールのすべてが段階 c) の前に加えられる場合、加えられる 1 種もしくはそれより多い水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールの量は、存在する水の 1 重量部当たりに約 10 重量部のように高いことができる。

20

【0027】

好ましくは、少なくとも 1 種の水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールのいくらかもしくはすべてが上記の段階 a) において加えられる。これは、水中におけるカリウムイブプロフェンの溶解性を向上させる他に、用いられる水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールが、a) における酸 - 塩基反応の間に形成される泡の量の抑制において助けとなる点で有利である。また、上記の段階 a) における少なくとも 1 種の水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールの存在は、イブプロフェンの溶解を助長し、それによりその場におけるカリウムイブプロフェンの生成を促進する。さらに段階 a) の実施において、過剰量の水の使用を避けるのが望ましく、それは、より少量の水の使用が段階 c) において除去されるべき水の量を減少させるであろうからである。しかしながら、少量の水の使用において段階 a) における反応混合物は攪拌が困難になり、かくして段階 a) における少なくとも 1 種の水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールの添加は、それが粘度低下を介して攪拌を容易にする点でさらに有利なことである。

30

【0028】

段階 a)、b) 及び / 又は c) のいずれかにおける少なくとも 1 種の水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールの使用は、さらに別の利点を方法に与える。特に、水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールは水と共に共沸混合物を形成するので、これは段階 c) において水をより有効に除去するのを可能にする。さらに、水及び水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールの共沸混合物を段階 a) に再循環させることができ、それにより用いられる水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールのより有効な利用を与える。

40

【0029】

段階 a) において、成分イブプロフェン、カリウム塩基、水及び段階 a) で用いられるなら少なくとも 1 種の水混和性 C₁ ~ C₄ アルカノールを種々の方法及び順序で一緒にすることができます。例えばこれらの成分をいずれかの順序で個別に容器に装入することができるか、あるいはそれらのいずれか 2 つもしくはそれより多くを個別に同時に装入することができ、1 種もしくはそれより多い他の成分を入れる場合にはこの場合もいずれかの順序で装入することができる。あるいはまた、装入は種々の予備形成される小組み合わせ (sub combinations) の使用を含むことができる。かくして、例えばイブプロフェン及びカリウム塩基の合計量を、カリウム塩基及びイブプロフェンの代わりに適した

50

量の予備形成されるカリウムイブプロフェン粉末又は粒子を装入することにより与えることができる。必要なら、そのような予備形成されるカリウムイブプロフェンが装入される前、それと同時及び/又はその後のいくらかのカリウム塩基及び/又はイブプロフェンの装入により、イブプロフェン及びカリウム塩基の合計量を与えることができる。類似して、少なくとも1種の水混和性C₁~C₄アルカノールが段階a)において用いられている場合、水及び水混和性C₁~C₄アルカノールを予備混合し、そのまま、場合により追加のそれらのいずれか1つもしくは両方を別に添加しながら加えることができる。これらの成分を容器中に入れるさらに別の方法が存在し、且つ用いられ得る。方法の段階a)において成分を一緒にするやり方につき重要なことはないが、カリウム塩基及び水を漸増的に、別々に又は組み合わせてあるいは両方で、反応混合物を攪拌しながらイブプロフェンに加えるのが好ましい。

10

【0030】

方法の段階a)を行なう場合、イブプロフェンのカリウム塩を形成することができるいずれのカリウム塩基を用いることもできる。しかしながら製薬学的使用のために、方法で用いられるカリウム塩基は製薬学的に許容され得ない種に寄与してはならない。適した塩基の制限ではない例には、例えば炭酸カリウム、重炭酸カリウム、水酸化カリウム、珪酸カリウム、酸化カリウム、リンの無機酸の1種もしくはそれより多い水溶性カリウム塩、ならびに前記のいずれか2つもしくはそれより多くの混合物が含まれる。塩基として炭酸カリウム又は水酸化カリウムあるいはこれらの組み合わせを用いるのが好ましい。

20

【0031】

典型的には、段階a)で用いられるカリウム塩基の割合は、イブプロフェン対カリウム塩基の当量比が約0.80:1~約1.05:1の範囲内、好ましくは約0.90:1~約1:1の範囲内そして最も好ましくは約0.95:1~約0.98:1の範囲内であるような割合であろう。イブプロフェンとの反応において、分子当たりに1個のカリウムの原子を有するカリウム塩基(例えばKOH)の1当量がその1モルであることはもちろん理解されるであろう。他方、分子当たりに2個のカリウムの原子を有するカリウム塩基、例えば炭酸カリウム(K₂CO₃)の1当量はその0.5モルである。従って、本発明の組成物中のカリウムイブプロフェンは約0.80:1~約1.05:1の範囲内そして好ましくは約0.90:1~約1:1の範囲内のカリウム対イブプロフェンのモル比を有することがわかるであろう。最も好ましくは、本発明の組成物中のカリウム対イブプロフェンのモル比は約0.95:1~約0.98:1の範囲内である。

30

【0032】

厳密な化学的理論に従うと、2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸カリウムは、用いられるカリウム塩基により中和されたイブプロフェンの分子当たりに1個のカリウムの原子から作られる。しかし反応が完結しない場合、いくらかの未反応カリウム塩基又は未反応イブプロフェンが本発明のカリウムイブプロフェン組成物中に存在し得る。さらに、イブプロフェン及びカリウム塩基は、一方もしくは他方のそのような反応物が1:1の正確なカリウム:イブプロフェンの化学量論的比率を超えて過剰に存在する直前の節において規定された当量比で用いられるので、いくらかの遊離のカリウム塩基又はいくらかの遊離のイブプロフェンが本発明のカリウムイブプロフェン組成物中に存在し得る。従って簡便のために、請求項を含む本明細書で、例えば約0.80:1~約1.05:1の範囲内のカリウム対イブプロフェンのモル比を有する本発明の組成物中のカリウムイブプロフェンへの言及が成される場合、これは、もし濃厚な透明な又は曇った(hazy)、曇った(cloudy)もしくは濁ったカリウムイブプロフェン液体組成物の試料が分析されるとしたら、分析は、正しく行なわれれば、組成物中のカリウム対イブプロフェンの比率がその規定される範囲内であることを示すであろうことを意味する。そのような比率の使用は、固体形態にある場合の2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸カリウムの実際の分子構造におけるいずれかの変化を指すと説明されるべきではない。むしろそのような比率の使用は、2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸カリウムが本発明の液体組成物中にある間にそれが存在するいずれの化学的形態においても存在することならび

40

50

にすべての液体が組成物から除去されたら、乾燥残留物は 2 - (4 - イソブチルフェニル) プロピオン酸カリウム及び場合により少なくともいくらかの遊離のイブプロフェン又はいくらかの遊離のカリウム塩基を含有するであろうことを意味すると理解されるべきである。

【 0 0 3 3 】

段階 a) を行なう場合、用いられる水の量を最少にするのが望ましい。かくして水対イブプロフェンの重量比は非常に大きい、例えば 1 : 0 . 1 かもっと大きいことができるが、方法の段階 c) において除去されるべき水の量は必要に大きくなるであろう。かくして実際の問題として、反応の完了後の過剰な水の除去を必要としない量の水を用いるべきである。いずれかの与えられる情況において用いるための水対イブプロフェンの重量比を選ぶ場合、用いられているカリウム塩基の水溶解度も考慮するべきである。かくして例えば重炭酸カリウムより高い水溶解度を有する水酸化カリウム及び酸化カリウムのような塩基を用いる場合、用いられる水の量は、重炭酸カリウムのような溶解度が比較的低い塩基を用いる場合より少ないことができる。一般的に、約 0 . 2 : 1 ~ 約 0 . 8 : 1 の範囲内そして好ましくは約 0 . 25 : 1 ~ 約 0 . 40 : 1 の範囲内の水対イブプロフェンの重量比を用いるのが便利である。

【 0 0 3 4 】

方法の段階 a) は、典型的には周囲室温で行なわれるが、必要なら低められた温度（例えば約 10 ℃ まで低く）又は高められた温度（例えば約 60 ℃ まで高く）で行なうことができる。要するに、過度の困難なく成分を混合できるいすれの温度も段階 a) において用いることができる。

【 0 0 3 5 】

方法の段階 b) において、調製されている生成組成物における視覚的に観察され得る発色を生じない条件下で混合物を加熱する。混合物が加熱される温度は大体室温から約 80 ℃ までの範囲内のどこかであることができる。操作の時間は温度に逆比例するので、少なくとも約 40 ℃ の温度に混合物を加熱するのが望ましいが、室温 ~ 40 ℃ の温度で比較的長時間操作を行なうことができる。かくして温度が約 80 ℃ を超えない限り、操作が行なわれる温度は主に選択の問題である。

【 0 0 3 6 】

段階 b) を行なう場合、特に約 70 ~ 約 80 ℃ の範囲内の温度で操作する時、遊離の酸素への暴露は最少に保たれる。かくして窒素、アルゴン、ネオン、クリプトンなどのような不活性雰囲気下で操作するか、あるいは部分真空下で操作するのが望ましい。例えば約 40 ~ 約 70 ℃ の範囲内の比較的低い温度においてさえ、不活性雰囲気下に、又は部分真空下に、比較的小さいヘッドスペースを有する密閉された系内で操作を行なうのが賢明であるが、組成物において発色が起こらない限り、これは必須ではない。従って段階 b) は、好ましくは実質的に酸素 - 非含有環境において行なわれることがわかる。「実質的に酸素 - 非含有」により、系が遊離の酸素を含有しないか、あるいは調製されている生成組成物において視覚的に観察可能な発色を生じない量の遊離の酸素を含有することを意味する。段階 b) において用いられる条件の論題につき、炭酸カリウム（又は溶解度が比較的低い他のカリウム塩基）を用い、且つ 1 未満の水対炭酸カリウムの重量比を用いる場合、用いられる比較的少量の水性溶媒媒体中における炭酸カリウムの溶解を促進するために、約 60 ~ 約 80 ℃ の範囲内の温度を用いるのが望ましいことは、注意する価値がある。

【 0 0 3 7 】

上記の a) 、 b) 及び c) のいずれかもしくはすべてにおいて、共沸溶媒を加え、段階 c) において得られる組成物を濃縮するとそのような共沸溶媒を含まない濃厚液体組成物が生成するようにすることができる。適した共沸溶媒の制限ではない例にはトルエン、n - ヘキサン、n - ヘプタン、エタノール、エチルベンゼン、酢酸エチルなどが含まれる。現在、トルエン及び n - ヘキサンが好ましい共沸溶媒である。

【 0 0 3 8 】

段階 c) における組成物の濃縮を行なうために、 b) において生成する組成物のすべて

又は一部をフラッシング又は蒸留に供し、いくらかの水及び水混和性 C₁ - 4 アルカノールを組成物から除去する。これらの溶媒の蒸発は、ワイプドフィルム蒸発器 (w i p e d film evaporator) 又は噴霧乾燥機のような通常の装置を用いて行なうことができる。段階 c) の濃縮操作は、典型的には水及び水混和性 C₁ - 4 アルカノールのいくらかを除去し、それにより主に少なくとも 1 種の水混和性 C₁ - 4 アルカノールと一緒に水を含んでなる液体媒体中に少なくとも約 60 重量 % の溶解されたカリウムイブプロフェンそして約 90 重量 % のような高い濃度の溶解されたカリウムイブプロフェンを含有する濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物を調製するのに十分な減圧及び高められた温度において行なわれる。多くの場合、c) において生成する本発明の注入可能な組成物は透明且つ均一である。しかしながらいくつかの場合、c) において生成する本発明の注入可能な組成物は、特に液体が周囲室温に、又はそれより低く保たれる場合、濁っている。「濁った」により、組成物が外観において曇っている (h a z y) か、又は曇っており (c l o u d y) 、遠心又はデカンテーションのような通常の物理的固体 / 液体分離法により除去され得る粒子又は沈殿物を含有し得ることを意味する。本発明の注入可能な透明均一組成物と本発明の注入可能な濁った組成物の間で、本発明の注入可能な透明均一組成物が好ましい。必要なら、遠心又はデカンテーションのような通常の物理的固体 / 液体分離法の使用により、あるいは組成物のアルカノール対水の比率を調整することにより、本発明の注入可能な濁った組成物を本発明の注入可能な透明均一組成物に転換する多くの場合に可能である。

10

20

30

【0039】
本発明の濃厚液体組成物の調製の他の方法は、出発材料として用いるためにカリウムイブプロフェンを手に入れるか、又は予備製造することである。そのようなカリウムイブプロフェンは過剰の未反応イブプロフェン又は未反応カリウム塩基を含有することができるが、約 0.80 : 1 ~ 約 1.05 : 1 の範囲内、好ましくは約 0.90 : 1 ~ 約 1 : 1 そして最も好ましくは約 0.95 : 1 ~ 約 0.98 : 1 の範囲内のイブプロフェン部分対カリウムのモル比を有していなければならない。この操作様式で、カリウムイブプロフェンを水及び過剰量の少なくとも 1 種の水混和性 C₁ - 4 アルカノールと混合し、得られる混合物を、好ましくは攪拌しながら加熱し、フラッシング、蒸留、真空蒸留などによりアルカノール - 水混合物を蒸発させ、それにより 1 つもしくはそれより多い段階において本発明の組成物を調製する。この操作様式において、共沸溶媒の使用は必要でない。

40

【0040】
必要なら、少量 (例えば最高で約 5 重量 %) の製薬学的に許容され得る賦形剤、防腐剤、甘味料などが本発明の組成物中に含まれることができる。そのような材料の例にはグリセロール、メチルパラベン及びソルビトールが含まれる。しかしながら、好ましくは、本発明の組成物は水、少なくとも 1 種の水混和性 C₁ - 4 アルカノール、(最も好ましくはエタノールのみ)、イブプロフェン及びカリウム塩基 (又はイブプロフェン及びカリウム塩基に代わる部分的もしくは全体的置換物としての予備製造されたカリウムイブプロフェン) のみから (f r o m n o t h i n g o t h e r t h a n) 調製される。かくして最も好ましくは、本発明の組成物はカリウムイブプロフェン (本発明の濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物中にある場合にそれが存在する単数もしくは複数のいずれの化学的形態にあっても) の他に水、少なくとも 1 種の水混和性 C₁ - 4 アルカノール及び場合により未反応イブプロフェン又はカリウム塩基ならびにおそらく本発明の組成物の調製に用いられる材料中に存在し得る不純物及び / 又は本発明の組成物の調製において用いられる製造操作から生ずる不純物のみを含有する。

50

【0041】

個々の製薬学的投薬形態物において濃厚注入可能カリウムイブプロフェン液体組成物を与える方法は、本発明のさらに追加の態様を構成する。一般にそのような方法は、そのような組成物の個々の製薬学的投薬量分をゼラチン殻又は他の適した物質、例えば修飾デンプン及び - カラゲーナンを含んでなる組成物から作られる軟質殻内にカプセル封入することを含んでなる。例えば米国特許第 2,234,479; 5,209,978; 6,3

40, 473; 6, 569, 363; 6, 589, 536号明細書；1998年10月1日に公開された国際公開第98/42294号パンフレット；The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Leon Lachman, Herbert A. Lieberman and Joseph L. Kanig, editors, 3rd Edition, 1986, Lea & Febiger, Philadelphia, PA, Publishers 及び Ebert 著, Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form, Pharmaceutical Technology, October 1977に記載されているような型のカプセル封入法のような種々の方法によりこれを行なうことができる。そのような参考文献に記載されているカプセル封入法は、本発明の個々の製薬学的投薬形態物の製造に用いられ得る方法の記述として、引用することにより本明細書の内容となる。かくして回転ダイカプセル封入法、往復ダイカプセル封入法、同心円筒法及びフィルム-装着法 (film-enrobing process) を使用することができ、それらのすべては当該技術分野において既知である。そのようなカプセル封入法の中で、回転ダイ法が本発明のこの態様の実施における使用のために現在好ましい。

10

【0042】

本明細書に含まれる型の軟質カプセルの製造のための装置は、種々の製造者から入手可能である。例えばVanguard Pharmaceutical Machinery, Inc., USAにより製造されるモデルVSG-172A Softgel製造ラインを用いることができ、それは進歩した設計の回転ダイカプセル封入器ならびに種々のそれに伴う装置を含む。軟質カプセルの製造のための他の商業的に入手可能な装置は、Daesung Corporation, Daesung B/D 3F, 9-1, Yangpyong 1-dong, Youngdeungpo-ku, Seoul, 150-101 Koreaから入手可能なモデルCS-M3及びモデルCS-J1 Soft Gel機；ならびにTechnophar Equipment and Service Limited, 1370 Argyle Road, Windsor, Ontario, N8Y 3K7, Canadaから入手可能なモデルSGM-1000及びSGM-2000機である。

20

【0043】

かくして本発明の1つの態様に従い、個々の製薬学的投薬形態物においてカリウムイップロフェンを与える方法を提供し、その方法は本発明の濃厚注入可能カリウムイップロフェン液体組成物の個々の製薬学的投薬量分をゼラチン核内にカプセル封入することを含んでなる。この方法の実施において好ましくは、ゼラチン殻は、該濃厚注入可能カリウムイップロフェン液体組成物の個々の投薬量分の回りにゼラチンのリボンを合わせて密封し (sealing ribbons of gelatin together)、それにより該投薬量分をカプセル封入することにより形成される。より好ましくは、これらの法で形成されるゼラチン殻は軟質ゼラチン殻である。特に好ましい態様において、前記の方法は本発明の濃厚注入可能カリウムイップロフェン液体組成物を用いて実施され、ここで該組成物中の溶解されたカリウムイップロフェンは約0.95:1～約0.98:1の範囲内のカリウム対イップロフェンの分析可能なモル比を有し、そして最も特定的には、ここでそのような組成物中の溶解されたカリウムイップロフェンの量は約80～約90重量%の範囲内であり、エタノール対水は約0.30:1～約0.80:1の範囲内のエタノール対水の重量比にある。

30

【0044】

内部の密閉された空間を区画する少なくとも1個の製薬学的カプセルを含んでなる製品も本発明により提供され、該カプセルは経口的投与のために寸法が決められ、且つ形作られ、且つ該空間内に (i) カリウムイップロフェン、(ii) 水；及び (iii) エタノールを含んでなるある量の濃厚注入可能カリウムイップロフェン液体組成物を含有し、ここで組成物は約60～約90重量%の範囲内の量の溶解されたカリウムイップロフェンを

40

50

含有し、ここで組成物中の(i)、(ii)及び(iii)の合計重量%は少なくとも約95重量%であり、且つここで組成物は25において注入可能である。好ましくは、そのような製品は軟質ゼラチンカプセル、特にシームレス軟質ゼラチンカプセル又は修飾デンプン及び-カラゲーナンを含んでなる軟質カプセル(例えば米国特許第6,340,473号明細書を参照されたい)である。これらの製品において、カプセル封入される組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンは、好ましくは約0.95:1~約0.98:1の範囲内の分析可能なカリウム対イブプロフェンのモル比を有し、特にここでそのような組成物中の溶解されたカリウムイブプロフェンの量は約80~約90重量%の範囲内であり、且つここでエタノール及び水は約0.30:1~約0.80:1の範囲内のエタノール対水の重量比にある。

10

【0045】

請求項を含む本明細書で用いられる場合、「分析可能なカリウム対イブプロフェンのモル比」という用語は、言及されている液体組成物が分析に供されると、分析の結果は、組成物が規定される範囲内であるカリウム対イブプロフェンのモル比を有することを示すであろうことを意味する。この用語は、組成物を分析しなければならないことを意味しておらず；むしろそれは単に、組成物を分析することを選んだ場合、分析結果は規定されるモル比の範囲に従っていることを示すであろうことを意味する。類似してこの用語は、暗にもしくは他のやり方で、組成物中に溶解されている間にカリウムイブプロフェンが存在する化学的形態の記述を成してはいない。本明細書上記で指摘した通り、カリウムイブプロフェンは、それが組成物中に溶解されたままである間にそれが存在するいずれの単数もしくは複数の化学的形態にあることもできる。

20

【0046】

本発明の他の態様は、本発明に従う液体組成物を含んでなる少なくとも1つの成分から製造される製薬学的生成物である。本発明の製薬学的生成物は液体、固体又は液体及び固体形態の組み合わせ(例えばゲルカプセル封入物)であることができる。本発明のさらに別の態様は、鎮痛処置に反応性の少なくとも1つの症状(例えば痛み、熱、腫脹など)を示す哺乳類に本発明の製薬学的生成物の製薬学的に有効な量を投与する方法である。本発明の製薬学的生成物は、通常の液体、固体及び/又はカプセル封入された製薬学的生成物中に典型的に存在する追加の成分を含むことができる。そのような他の成分の適した非制限的例には、粘度修正剤、風味料、甘味料、着色剤、安定剤又は他の防腐剤などが含まれる。生成物は、典型的には経口的に投与される。生成物を投与する場合、用いられる製薬学的に有効な量は変わり得るが、認められ得る鎮痛症状的反応を開始させるのに十分でなければならない。カリウムイブプロフェンは通常投与後に酸形態に転換されるので、ほとんどの場合、製薬学的に有効な量は、約20~約500mgの範囲内のその場量(in situ amount)の酸形態のイブプロフェンを哺乳類に与えるのに十分な量であろう。

30

【0047】

本発明の実施及び利点を以下の実施例により示し、実施例中ですべてのパーセンテージは重量による。

40

【実施例】

【0048】

実施例1

炭酸カリウム(69.1グラム)をステンレススチールの混合ボウル中に量り込む。これに75グラムの脱イオン水を加え、ボウルを高せん断分散羽根車が備えられたホモジナイザー(VMA-GetzmannによるDispermat CV)下に置き、それを用いて混合する。K₂CO₃が水中に実質的に溶解した後、混合を続けながら206グラムのイブプロフェン粉末(Albemarle Corporation)を混合ボウルに加える。次いで混合物に80グラムの無水エタノールを加え、混合をさらに30分間続ける。混合を停止した後、さらに220グラムの無水エタノールを用いて混合ボウルを濯ぎ、ボウルの内容物を2-リットルの丸底フラスコに定量的に(quantitatively)

50

ely) 移す。フラスコを Rotavapor RE11 (Buchi により製造される) 中に取り付け、ブレンドが透明 (あるいは少なくともわずかに曇った (hazy) 又は曇った (cloudy) 状態) になるまで回転下で 70 に加熱する。フラスコの内容物が透明 (あるいはわずかに曇った (hazy) 又は曇った (cloudy) 状態) になった後、吸引ポンプにより与えられる真空を用いて溶媒 (水及びエタノール) を除去する。実質的な量の溶媒が除去された後、通常は透明安定カリウムイブプロフェン液体組成物が得られ、それは室温に冷却した後、及び光の不在下に 5 の一定の温度で密閉された容器中に 400 時間保存した後、透明且つ安定なままである。NMR 分析は、この方法で調製される液体組成物の試料が約 83.9 重量 % のカリウムイブプロフェン、約 9.7 重量 % の水及び約 6.3 重量 % のエタノールを含有することを示す。エタノール対水の重量比は約 0.65 : 1 である。 10

【0049】

実施例 2

実施例 1 の方法を実質的に同じやり方で繰り返す。通常は、透明安定液体組成物が調製され、それは NMR 分析により約 83.2 重量 % のカリウムイブプロフェン、約 10.8 重量 % の水及び約 6.0 重量 % のエタノールを含有することが示される。この場合、エタノール対水の重量比は約 0.56 : 1 である。 20

【0050】

実施例 3

Hobart ミキサーにおいてブレンディングを行い、吸引ポンプにより除去される溶媒の量が実施例 1 におけるよりいくらか少ないとを除き、実施例 1 の方法を実質的に同じやり方で繰り返す。通常は、透明安定液体組成物が調製され、それは NMR 分析により約 81.7 重量 % のカリウムイブプロフェン、約 11.3 重量 % の水及び約 7.1 重量 % のエタノールを含有することが示される。エタノール対水の重量比は約 0.63 : 1 である。 30

【0051】

実施例 4

炭酸カリウム (69.1 グラム) を Hobart ステンレススチールの混合ボウル中に量り込む。これに 80 グラムの脱イオン水を加え、混合物を、Hobart ミキサーを用いる混合に供する。K₂CO₃ が水中に実質的に溶解した後、混合を続けながら 206 グラムのイブプロフェン粉末 (Albemarle Corporation) を混合ボウルに加える。次いで混合物に 80 グラムの無水エタノールを加え、混合をさらに 30 分間続ける。混合を停止した後、さらに 175 グラムの無水エタノールを用いて混合ボウルを濯ぎ、ボウルの内容物を 2 - リットルの丸底フラスコに定量的に移す。フラスコを Rotavapor RE11 (Buchi により製造される) 中に取り付け、ブレンドが透明になるまで回転下で 70 に加熱する。フラスコの内容物が透明になった後、吸引ポンプにより与えられる真空を用いて溶媒 (水及びエタノール) を除去する。実質的な量の溶媒が除去された後、通常は透明安定カリウムイブプロフェン液体組成物が得られ、それは室温に冷却した後、及び光の不在下に 5 の一定の温度で密閉された容器中に 400 時間保存した後、透明且つ安定なままである。NMR 分析は、この方法で調製される液体組成物の試料が約 82.8 重量 % のカリウムイブプロフェン、約 12.2 重量 % の水及び約 5.0 重量 % のエタノールを含有することを示す。エタノール対水の重量比は約 0.41 : 1 である。 40

【0052】

実施例 5

300 mL のビーカー中で 75 グラムの脱イオン水中に 69.1 グラムの炭酸カリウムを溶解することにより溶液を調製する。Hobart ミキサーのステンレススチールのボウル中で、206 グラムのイブプロフェン及び 300 グラムの無水エタノールから溶液を調製する。ビーカーの内容物をステンレススチールのボウル中に注ぎ、得られる混合物を、Hobart ミキサーを用いるブレンディングに 1 時間供する。混合を停止した後、ボウルを洗浄する。 50

ウルの内容物を2-リットルの丸底フラスコに定量的に移す。フラスコをRotavapor RE11 (Buchiにより製造される)中に取り付け、ブレンドが透明になるまで回転下で70℃に加熱する。フラスコの内容物が透明になった後、吸引ポンプにより与えられる真空を用いて溶媒(水及びエタノール)を除去する。実質的な量の溶媒が除去された後、通常は透明安定カリウムイブプロフェン液体組成物が得られ、それは室温に冷却した後、及び光の不在下に5℃の一定の温度で密閉された容器中に400時間保存した後、透明且つ安定なままである。NMR分析は、この方法で調製される液体組成物の試料が約80.6重量%のカリウムイブプロフェン、約13.4重量%の水及び約6.0重量%のエタノールを含有することを示す。エタノール対水の重量比は約0.45:1である。

【0053】

10

実施例6

炭酸カリウム(69.1グラム)及び60グラムの脱イオン水をHobartステンレススチール混合ボウルに攪拌しながら加える。ミキサーを停止した後、イブプロフェン粉末(206グラム)を混合ボウルに加え、Hobartミキサーを用いる混合を30分間続ける。次いで混合物に80グラムの無水エタノールを加え、混合をさらに60分間続ける。混合を停止した後、さらに220グラムの無水エタノールを用いて混合ボウルを濯ぎ、ボウルの内容物を2-リットルの丸底フラスコに定量的に移す。フラスコをRotavapor RE11中に取り付け、ブレンドが透明になるまで回転下で70℃に加熱する。フラスコの内容物が透明になった後、吸引ポンプにより与えられる真空を用いて溶媒(水及びエタノール)を除去する。実質的な量の溶媒が除去された後、通常は透明安定カリウムイブプロフェン液体組成物が得られ、それは室温に冷却した後、及び光の不在下に5℃の一定の温度で密閉された容器中に400時間保存した後、透明且つ安定なままである。NMR分析は、液体組成物の試料が約84.2重量%のカリウムイブプロフェン、約11.5重量%の水及び約4.4重量%のエタノールを含有することを示す。エタノール対水の重量比は約0.38:1である。

【0054】

20

実施例7

300グラムの無水エタノール及び206グラムのイブプロフェン粉末を、攪拌しながらHobartステンレススチール混合ボウルに加える。次いで50w/v%水酸化カリウム溶液の1モルを攪拌下で混合ボウルに漸増的に加える。KOH溶液の添加後、混合をさらに30分間続ける。混合を停止した後、さらに250グラムの無水エタノールを用いて混合ボウルを濯ぎ、ボウルの内容物を2-リットルの丸底フラスコに定量的に移す。フラスコの内容物は透明であり、フラスコをRotavapor RE11中に取り付け、回転下で70℃に加熱する。吸引ポンプにより与えられる真空を用いて溶媒(水及びエタノール)を除去する。実質的な量の溶媒が除去された後、通常は透明安定カリウムイブプロフェン液体組成物が得られ、それは室温に冷却した後、及び光の不在下に5℃の一定の温度で密閉された容器中に400時間保存した後、透明且つ安定なままである。NMR分析は、液体組成物の試料が約87.0重量%のカリウムイブプロフェン、約9.5重量%の水及び約3.4重量%のエタノールを含有することを示す。エタノール対水の重量比は約0.36:1である。

【0055】

30

実施例8

より多量の水及びより少量の無水エタノールを用いる以外は本質的に実施例7に概述される方法に従って試料を調製した場合、濁ったカリウムイブプロフェン溶液が得られる。そのような溶液中には高濃度のカリウムイブプロフェンが含有されるという事実にもかかわらず、濁った溶液を透明な溶液に転換することが可能である。かくして濁った試料組成物が約84.9重量%のカリウムイブプロフェン、約11.49重量%の水及び約3.35重量%のエタノールを含有することをNMR分析が示す濁った溶液を用い、追加量の無水エタノールを2-リットルのフラスコ中の濁った組成物に加え、フラスコをRotavapor RE11中に取り付け、回転下で70℃に加熱する。吸引ポンプにより与えら

40

50

れる真空を用いて溶媒（水及びエタノール）を除去する。実質的な量の溶媒が除去された後、透明安定カリウムイブロフェン液体組成物が得られ、この液体組成物は室温に冷却した後、及び光の不在下に5°の一定の温度で密閉された容器中に400時間保存した後、透明且つ安定なままである。NMR分析は、液体組成物の試料が約84.5重量%のカリウムイブロフェン、約8.9重量%の水及び約4.84重量%のエタノールを含有することを示す。エタノール対水の重量比は約0.54:1である。

【0056】

実施例9

Hobartステンレススチール混合ボウル中で206グラムのイブロフェンを200グラムの無水エタノール中に溶解する。500mLのビーカー中で69.1グラムの炭酸カリウムを75グラムの脱イオン水中に溶解する。次いでビーカーの内容物を混合ボウル中に注ぎ、Hobartミキサーを用いて1時間混合する。この混合の最後に、ボウルの内容物を2リットルの丸底フラスコに移す。そのような転移の間に、さらに100グラムのエタノールを用いてボウルを灌ぐ。次いでフラスコをRotavapor RE11中に取り付け、ブレンドが透明になるまで回転下で70°に加熱する。フラスコの内容物が透明になった後、吸引ポンプにより与えられる真空を用いて溶媒（水及びエタノール）を除去する。実質的な量の溶媒が除去された後、ボウルの内容物をガラスジャー中に注ぐ。周囲室温に冷却すると、カリウムイブロフェン組成物は濁る。70°に加熱すると組成物は透明且つ均一になるが、周囲室温に冷却すると再び濁る。NMR分析は、液体組成物の試料が約83.0重量%のカリウムイブロフェン、約13.1重量%の水及び約3.9重量%のエタノールを含有することを示す。エタノール対水の重量比は0.3:1よりわずかに小さい。

【0057】

実施例10

より多くの溶媒を除去する以外は、実施例6の方法を実質的に同じやり方で繰り返す。室温に冷却すると、液体組成物は濁る。70°に加熱すると組成物は再び透明且つ均一になるが、次いで周囲室温に冷却すると濁る。NMR分析は、液体組成物の試料が約85.5重量%のカリウムイブロフェン、約11.3重量%の水及び約3.2重量%のエタノールを含有することを示す。エタノール対水の重量比は約0.28:1である。

【0058】

実施例8に従って達成可能な結果に基づき、実施例9及び10における高度に濃厚な生成物にいくらかの追加のエタノールを加えると、透明で安定な生成物の生成を生ずるらしいと思われる。

【0059】

参照実施例

この実施例は本発明に従い、本発明の記述中で規定されるアルカノールの使用の必要性を示す。かくしてHobartミキサーのステンレススチール混合ボウル中に206グラムのイブロフェン粉末及び69.1グラムの炭酸カリウムを加える。混合しながら、235.1グラムの脱イオン水をボウル中の混合物に加える。ブレンダー速度を制御してボウルの内容物があふれるのを避ける。ボウル中で均一なペーストが形成されるまで、ブレンディングを1時間続ける。次いでペーストを2リットルの丸底フラスコに移す。フラスコをRotavapor RE11中に取り付け、ブレンドが透明になるまで回転下で70°に加熱する。フラスコの内容物が透明になった後、吸引ポンプにより与えられる真空を用いて水を除去する。実質的な量の水が除去された後、ボウルの内容物をガラスジャー中に注ぐ。周囲室温に冷却すると、混合物は透明な固体になる。NMR分析は、固体生成物の試料が58.5重量%のカリウムイブロフェン含有率を有し、100重量%への残余がほとんど水であることを示す。かくしてこの場合、C₂-₃アルカノール対水の重量比はない。

【0060】

前記の実施例において、得られる生成物の組成に関する数値には「約」という語が前置

10

20

30

40

50

きされ、それは、これらの実施例が基づく実際の実験が簡便のために M a l l i n c k r o d t B a k e r , I n c . の 1 つ の 部 門 で ある J . T . B a k e r I n c . か ら の 無 水 エ チ ル ア ル コ ー ル を 用 い て 行 な わ れ た か ら で あ る 。 この エ チ ル ア ル コ ー ル の ラ ベ ル は 、 製 品 が 5 . 3 % (v / v) の イ ソ プ ロ ピ ル ア ル コ ー ル を 用 い て 变 性 さ れ こと な ら び に 製 品 が 5 体 積 の メ タ ノ ル 及 び 1 0 0 体 積 の 2 0 0 プ ル ー フ エ タ ノ ル か ら 成 る S p e c i a l l y D e n a t u r e d A l c o h o l 3 A か ら 作 ら れ た こ と を 示 し て い る 。 そ の よ う な 变 性 ア ル コ ー ル の 使 用 は 、 本 発 明 に 関 連 す る 実 験 室 実 験 を 行 な う た め に 全 く 適 し て い る と 思 わ れ る 。 人 間 の 内 部 的 消 費 の た め に 用 い ら れ る べ き 生成 物 と 関 連 す る 実 験 の 商 業 的 な 実 施 に お い て 無 水 エ タ ノ ル を 用 い る 場 合 、 も っ と 純 粹 な 等 級 の エ チ ル ア ル コ ー ル 、 例 え ば も し 含 有 す と し て も 微 量 の 他 の ア ル コ ー ル を 含 有 す る の み で あ る 純 粹 な 2 0 0 プ ル ー フ エ イ チ ル ア ル コ ー ル を 用 い る べ き で あ る 。 10

【 0 0 6 1 】

本明細書で化学名又は式により言及される成分は、単数で言及されても複数で言及されても、化学名又は化学的な型により言及される他の物質（例えば他の成分又は溶媒）と接触する前にそれらが存在する通りに同定される。また、前記の請求項は物質、成分（c o m p o n e n t s ）及び／又は成分（i n g r e d i e n t s ）に現在形で言及し得るが（例えば「含んでなる」又は「である」）、言及は、物質、成分（c o m p o n e n t s ）又は成分（i n g r e d i e n t s ）が本開示に従って最初に1種もしくはそれより多い他の物質、成分（c o m p o n e n t s ）及び／又は成分（i n g r e d i e n t s ）と接触するか、ブレンドされるか、又は混合される直前の時点にそれが存在する通りの物質、成分（c o m p o n e n t s ）又は成分（i n g r e d i e n t s ）に対してである。 20

【 0 0 6 2 】

明 白 に 他 に こ と わ ら れ 得 る 場 合 を 除 い て 、 冠 詞 「 a 」 又 は 「 a n 」 は 、 本 明 細 書 で 用 い ら れ る と し た ら 、 そ し て 用 い ら れ る 場 合 に は 、 冠 詞 が 指 す 1 個 の 要 素 に 請 求 項 を 制 限 す る こ と は 意 図 さ れ て お ら ず 、 制 限 す る と み な さ れ る べ き で は な い 。 む し ろ 、 冠 詞 「 a 」 又 は 「 a n 」 は 、 本 明 細 書 で 用 い ら れ る と し た ら 、 そ し て 用 い ら れ る 場 合 に は 、 本 文 が 明 白 に 他 に こ と わ ら な け れ ば 、 1 個 も し く は そ れ よ り 多 い そ の よ う な 要 素 を 包 含 す る こ と が 意 図 さ れ て い る 。 30

【 0 0 6 3 】

本発明は添付の請求項の精神及び範囲内で有意な変更を許す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern'l	Application No
PCT/US2004/041584	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/48 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)
IPC 7 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, PAJ, CHEM ABS 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 02/076398 A (R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC; XU, XINMIN; ERKOBONI, DAVID, F; LEBO,) 3 October 2002 (2002-10-03) page 10, line 9 - page 11, line 14 page 13, line 15 - page 14, line 5 example 1	1-5
X	WO 02/17855 A (R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC; TINDAL, STEPHEN, CHARLES; WEBSTER, CHR) 7 March 2002 (2002-03-07) cited in the application page 13; table 1	1,63-71, 75
X	WO 94/14423 A (R.P. SCHERER CORPORATION; MORTON, FRANK, S., S; SHELLEY, RICKEY, S; PA) 7 July 1994 (1994-07-07) page 9; example 1	1,63-71, 75
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in 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

30 September 2005

20/10/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No
PCT/US2004/041584

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 89/09053 A (ORATECH PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT CORPORATION) 5 October 1989 (1989-10-05) examples 4-8	1-78
A	US 5 071 643 A (YU ET AL) 10 December 1991 (1991-12-10) column 5, line 13 – line 24 column 8, line 15 – line 38 column 11; example 3	1-78
A	WO 93/11753 A (R.P. SCHERER CORPORATION) 24 June 1993 (1993-06-24) cited in the application table 2	1-78

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir
national application No.
PCT/US2004/041584

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 69,70 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple Inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern	al Application No
PCT/US2004/041584	

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 02076398	A 03-10-2002	CA EP JP	2410469 A1 1305008 A2 2004519504 T		03-10-2002 02-05-2003 02-07-2004
WO 0217855	A 07-03-2002	AU BR CA CN DE EP ES HU JP MX NO PL TW US ZA	2431702 A 0113539 A 2419993 A1 1477953 A 01984557 T1 1365749 A2 2206081 T1 0401224 A2 2004526664 T PA03001762 A 20030897 A 365752 A1 589199 B 6387400 B1 200301007 A		13-03-2002 15-07-2003 07-03-2002 25-02-2004 22-04-2004 03-12-2003 16-05-2004 29-11-2004 02-09-2004 04-06-2003 26-02-2003 10-01-2005 01-06-2004 14-05-2002 13-02-2004
WO 9414423	A 07-07-1994	AU AU CA DE DE EP ES JP US	692431 B2 5851894 A 2152062 A1 69330353 D1 69330353 T2 0678019 A1 2157975 T3 8507494 T 5376688 A		11-06-1998 19-07-1994 07-07-1994 19-07-2001 02-05-2002 25-10-1995 01-09-2001 13-08-1996 27-12-1994
WO 8909053	A 05-10-1989	AU EP JP	3359389 A 0406307 A1 3502800 T		16-10-1989 09-01-1991 27-06-1991
US 5071643	A 10-12-1991	AU AU CA EP JP JP JP JP JP JP WO	606367 B2 8157387 A 1316823 C 0293406 A1 2564476 B2 8157354 A 2564477 B2 8157355 A 7116021 B 1502185 T 8802625 A1		07-02-1991 06-05-1988 27-04-1993 07-12-1988 18-12-1996 18-06-1996 18-12-1996 18-06-1996 13-12-1995 03-08-1989 21-04-1988
WO 9311753	A 24-06-1993	AU CA DE DE EP ES JP JP US ZA	3278393 A 2103793 A1 69222031 D1 69222031 T2 0572627 A1 2108255 T3 3121080 B2 5310566 A 5912011 A 9209854 A		19-07-1993 20-06-1993 09-10-1997 26-03-1998 08-12-1993 16-12-1997 25-12-2000 22-11-1993 15-06-1999 13-01-1994

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 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/66 (2006.01)	A 6 1 K 9/66	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

(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,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,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,L,U,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マルコム・アーセリオ・ジエイ

アメリカ合衆国ルイジアナ州 70810 バトンルージュ・リツジランドドライブ 1433

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA12 AA53 AA56 CC01 CC05 DD37E DD38 DD46 EE23
 FF12 FF15
 4C206 AA01 AA02 DA24 KA12 MA05 MA36 MA57 NA05 NA10 ZA07
 ZA08 ZB11