(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7614207号
(P7614207)

(45)発行日　令和7年1月15日(2025.1.15)

(24)登録日　令和7年1月6日(2025.1.6)

(51)国際特許分類

		FI	
A61K	*31/137 (2006.01)*	A61K	31/137
A61K	*31/192 (2006.01)*	A61K	31/192
A61K	*47/38 (2006.01)*	A61K	47/38
A61K	*47/36 (2006.01)*	A61K	47/36
A61K	*47/26 (2006.01)*	A61K	47/26

請求項の数　15　（全23頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-539031(P2022-539031)
(86)(22)出願日　令和2年12月18日(2020.12.18)
(65)公表番号　特表2023-508085(P2023-508085A)
(43)公表日　令和5年2月28日(2023.2.28)
(86)国際出願番号　PCT/EP2020/087107
(87)国際公開番号　WO2021/130126
(87)国際公開日　令和3年7月1日(2021.7.1)
審査請求日　令和5年12月15日(2023.12.15)
(31)優先権主張番号　19383192.2
(32)優先日　令和1年12月23日(2019.12.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　522250987
ヌトラ、エッセンシャル、オテセ、ソシエダッド、リミターダ
ＮＵＴＲＡ ＥＳＳＥＮＴＩＡＬ ＯＴＣ，Ｓ．Ｌ．
スペイン国マドリッド、アルコベンダス、ラ、グランハ、１
(74)代理人　100120031
弁理士　宮嶋 学
(74)代理人　100120617
弁理士　浅野 真理
(74)代理人　100126099
弁理士　反町 洋
(72)発明者　マルタ、ビカリオ、デ、ラ、トーレ
スペイン国マドリッド、アルコベンダス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　イブプロフェンおよびフェニレフリンを含んでなる液体組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ａ）２％ｗ／ｖ～１０％ｗ／ｖに含まれる量のイブプロフェン；

ｂ）フェニレフリン塩酸塩相当の量として表される０．００５％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる量のフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩；

ｃ）０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量のヒプロメロース；

ｄ）０．０５％ｗ／ｖ～４％ｗ／ｖに含まれる量のキサンタンガム；

ｅ）液体マルチトール；

ｆ）グリセリン；および

ｇ）水

を含んでなる、懸濁液の形態の経口投与用液体医薬組成物。

【請求項２】

フェニレフリンが、フェニレフリン塩酸塩、フェニレフリン臭化水素酸塩およびフェニレフリン重酒石酸塩から選択される塩の形態である、請求項１に記載の組成物。

【請求項３】

フェニレフリン塩酸塩を含んでなる、請求項２に記載の組成物。

【請求項４】

イブプロフェンの量が３％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる、請求項１～３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項５】

フェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩の量が、フェニレフリン塩酸塩相当の量として表される０．０８％ｗ／ｖ～０．２％ｗ／ｖに含まれる、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
ヒプロメロースの量が、０．２％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖ、好ましくは０．３％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖ、より好ましくは０．４％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれ、いっそうより好ましくは約０．５％ｗ／ｖである、請求項１～５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
キサンタンガムの量が、０．１％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖ、好ましくは０．２％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖ、より好ましくは０．３％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれ、いっそうより好ましくは約０．４％ｗ／ｖである、請求項１～６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８】
液体マルチトールの量が、３０％ｗ／ｖ～７０％ｗ／ｖ、好ましくは３５％ｗ／ｖ～６５％ｗ／ｖ、より好ましくは４５％ｗ／ｖ～５５％ｗ／ｖに含まれ、いっそうより好ましくは約５０％ｗ／ｖである、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
グリセリンの量が、５％ｗ／ｖ～１５％ｗ／ｖ、好ましくは７％ｗ／ｖ～１３％ｗ／ｖ、より好ましくは９％ｗ／ｖ～１１％ｗ／ｖに含まれ、いっそうより好ましくは約１０％ｗ／ｖである、請求項１～８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０】
組成物のｐＨを２～６に含まれる値に調整するためにｐＨ調整剤を含んでなる、請求項１～９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
保存剤を含んでなる、請求項１～１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１２】
アセスルファムカリウム、アリテーム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ネオテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクラロース、ソーマチン、およびそれらの混合物から選択される甘味剤を含んでなり、好ましくは、甘味剤はサッカリンナトリウムとソーマチンの混合物である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１３】
塩化ナトリウムを、好ましくは０．１％ｗ／ｖ～約５％ｗ／ｖに含まれる量で含んでなる、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１４】
以下の工程：
（ｉ）液体マルチトールの一部、ヒプロメロースおよびキサンタンガムと、水の全量のうちの一部とを混合して、均質な混合物を得る工程；
（ｉｉ）イブプロフェン、フェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩、グリセリンおよび残りの液体マルチトールと、水の全量のうちの別の一部を別個に混合して、均質な混合物を得る工程；
（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の混合物を工程（ｉ）の混合物に添加する工程；
（ｉｖ）残りの水を添加する工程
を含んでなる、請求項１～１３に記載の組成物を製造するための方法。
【請求項１５】
医学において使用するため、好ましくは発熱、疼痛、咽頭痛、鼻および副鼻腔の遮断などの流行性感冒および風邪の症状の治療において使用するための、請求項１～１３に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、安定で、成人および小児において流行性感冒および風邪の症状の治療に特に

好適である、イブプロフェンとフェニレフリンの組合せを含んでなる懸濁液の形態の液体医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

頭痛、発熱、副鼻腔の圧迫感および軽い身体痛および疼痛などの風邪または流行性感冒に関連する症状の軽減のための鎮痛薬と鬱血除去薬の併用は周知の治療戦略である。

【０００３】

例えば、１つの特定のアプローチがイブプロフェンとフェニレフリンの組合せである。イブプロフェンは、解熱特性と抗炎症特性を有する非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）であるが、フェニレフリンは、主としてα－アドレナリン受容体への直接的効果により働き、経口鼻腔鬱血除去薬である交感神経作用性アミンである。

【０００４】

これまで、イブプロフェン／フェニレフリンの組合せは、固体経口投与形としてのみ市場で入手可能であり、入手可能な総ての薬剤は成人および１２歳以上の小児にのみ意図されることに留意されたい。

【０００５】

よって、例えば、薬剤「Ａｄｖｉｌ（登録商標）Ｃｏｎｇｅｓｔｉｏｎ Ｒｅｌｉｅｆ」（ＦＤＡ、Ｐｆｉｚｅｒ）は、用量２００ｍｇのイブプロフェンおよび１０ｍｇのフェニレフリン塩酸塩（ＨＣｌ）を含んでなる錠剤の形態の経口組成物である。この薬剤の推奨用量は、４時間毎に１錠である。

【０００６】

同様に、薬剤「Ｃａｒｅ Ｃｏｌｄ ＆ Ｆｌｕ Ｒｅｌｉｅｆ」（ＵＫ、Ｔｈｏｒｎｔｏｎ ＆ Ｒｏｓｓ）は、フィルムコーティング錠剤の形態であり、各用量は、２００ｍｇのイブプロフェンおよび５ｍｇのフェニレフリンＨＣｌを含んでなり、またはフィルムコーティング錠剤Ｇｒｉｐｐｏｓｔａｄ（登録商標）（ＥＳ、Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｏ Ｓｔａｄａ）も２００ｍｇイブプロフェンおよび５ｍｇフェニレフリンＨＣｌの固定用量組合せからなる。またはフィルムコーティング錠Ｎｕｒｏｆｅｎ（登録商標）Ｄａｙ ＆ Ｎｉｇｈｔ Ｃｏｌｄ ＆ Ｆｌｕ ２００ｍｇ／５ｍｇ錠（ＵＫ、Ｒｅｃｋｉｔｔ Ｂｅｎｃｋｉｓｅｒ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）。これらの３つの薬剤の推奨用量は、８時間毎に２錠である。

【０００７】

固体経口投与形の使用は、小児、高齢者または身体障害患者を含む、錠剤またはカプセル剤まるごとの嚥下が困難な一部の患者集団には適してないことがあると認識される。これらの患者集団では、液体製剤の使用が一般に有利であると見なされる。さらに、液体製剤は、患者の年齢に応じて有効物質の用量を調節するために、また薬剤の投与量をより良く管理するためにより適しているといえる。この観点は、１２歳未満の小児で治療を目的とする場合に不可欠である。

【０００８】

しかしながら、一般に、液体医薬組成物の調剤は固体組成物の調剤よりも難しい。例えば、合わせた薬物間および薬物と賦形剤の間の相互作用がより密接なために、一般に安定性の点でより問題がある。特に、フェニレフリンは、特に液体製剤中、特に高温では、容易に分解する薬物である。

【０００９】

さらに、各特定の薬物組合せの調剤は、特定の薬剤と、組み合わせる賦形剤との間の複雑な相互作用に由来する、解決すべき特定の固有の課題と見なす必要があり、従って、各個の薬物について既知の製剤を単に組み合わせることによって解決することはできない。

【００１０】

さらに、固体製剤では、単に薬物をゼラチンカプセルに充填することによって、または錠剤製剤をフィルムコーティングすることによって不良な味を隠すことができるが、液体製剤では、薬剤を摂取する際に不良な味の薬物と口内味覚細胞との直接接触を避けること

が困難であるため、不快な味の薬物については、口当たりのよい液体製剤の調製も困難である。例えば、イブプロフェンは、特に不快な苦味、灼熱感があることで知られており、フェニレフリンも特徴的な苦味を示す。

【００１１】

もう１つのさらなる困難は、組み合わせる薬物の溶解度によるものである。例えば、イブプロフェンは、事実上水に不溶であり、その薬学上許容可能な塩はより可溶であり得るが、それらの使用は嗜好性の問題を悪化させるであろう。イブプロフェンの低い水溶解度の結果として、それらの水性製剤は一般に、凝集および沈降現象を回避するためにイブプロフェン粒子が平衡状態になければならない懸濁液である。これらの現象はよく見られ、回避は容易ではない。

【００１２】

薬物動態の観点から、有効物質の高いバイオアベイラビリティとその後の早期かつ強力な治療効果を提供する製剤を得ることが不可欠である。薬物のバイオアベイラビリティは主として、血漿中に見られる最大濃度（Ｔｍａｘ）および最大観察血漿濃度（Ｃｍａｘ）までの時間によって測定される。薬物のバイオアベイラビリティに関して、ポリオールなどの製剤の安定性と嗜好性を改善するために必要な特定の賦形剤の使用が有効物質の吸収速度を妨げる可能性があるため、液体製剤の調剤はより困難を伴う。

【００１３】

よって、当業者にとって、安定で、官能的に許容可能であり、適当な薬物バイオアベイラビリティを提供するイブプロフェンおよびフェニレフリンを含有する液体組成物ことは自明ではない。

【００１４】

関連する問題を解決しようとする従来技術にはいくつかの開示がある。

【００１５】

よって、例えば、国際特許出願ＷＯ２００８／００８９４４－Ａ１には、約４～約６のｐＨ値を有する、フェニレフリンと少なくとも１つの実質的に水に不溶な有効薬剤、特にアセトアミノフェンを含有する医薬懸濁液が開示されている。これらの組成物は、甘味系として非還元糖、多価アルコール、および高強度の甘味剤を含んでなり、好ましい甘味剤は、ソルビトールであり、場合によりスクロースと組み合わる。好ましい増粘成分としては、０．１～０．２５％（ｗ／ｖ）の一次構造化剤としてのキサンタンガムおよび二次構造化剤としての同時処理される微晶質セルロースとカルボキシメチルセルロースの組合せが含まれる。フェニレフリンとイブプロフェンの特定の組合せを含んでなる組成物は開示されていない。

【００１６】

国際特許出願ＷＯ２００７／０９８１２８－Ａ２には、フェニレフリンの安定性を助けるために減量したソルビトールを含んでなるフェニレフリン経口液体医薬組成物が開示されている。具体的には、これらの組成物は、グリセリンとソルビトールの組合せを含んでなり、グリセリンの量は最大約４５％ｗ／ｖ、好ましくは１８～３０％ｗ／ｖのグリセリンと最大約１０％ｗ／ｖのソルビトール、好ましくは３～１０％ｗ／ｖのソルビトールである。フェニレフリンとイブプロフェンの特定の組合せを含んでなる組成物は開示されていない。

【００１７】

国際特許出願ＷＯ２００６／０２２９９６－Ａ２には、一般に、第１薬および第２薬を含んでなる医薬組成物が開示され、その両方は鬱血除去薬、鎮咳薬、去痰薬、鎮痛薬および抗ヒスタミン薬から選択され、これらは薬物の有効血漿濃度を提供する。実施例２、２５、４５、６９および７２には、他の薬物、すなわち、プロメタジン、コデイン、カルベタペンタンまたはジフェンヒドラミンと組み合わせたフェニレフリンを含んでなる懸濁液が開示されている。これらの懸濁液製剤は、甘味剤としてのポリオールであるソルビトール、グリセリンおよびキシリトールの組合せ、ならびに沈殿防止剤としてのコロイド無水シリカおよびヒドロキシエチルセルロースの組合せを含んでなる。フェニレフリンとイブ

プロフェンの特定の組合せを含んでなる組成物は開示されていない。

【００１８】

国際特許出願ＷＯ２００８／００８３６４－Ａ２には、フェニレフリンの分解傾向が軽減された、フェニレフリンと実質的にアルデヒド非含有のポリエチレングリコールを含んでなる経口液体医薬組成物が開示されている。これらの組成物はまた口当たりもよい。提供されている例はさらに、甘味系としてグリセリン、ソルビトールおよび微晶質スクラロースの組合せを含んでなる。フェニレフリンの安定性データは示されていない。フェニレフリンとイブプロフェンの特定の組合せを含んでなる組成物は開示されていない。

【００１９】

よって、安定で、官能的に許容可能であり、小児集団に有用であり、ならびに流行性感冒および風邪の症状の迅速な軽減を提供するために両有効成分の有効な薬理活性および急速な吸収を提供することができる、フェニレフリンとイブプロフェンの組合せを含んでなる液体製剤を提供する必要が依然としてある。

【発明の概要】

【００２０】

本発明の目的は、イブプロフェンとフェニレフリンの組合せを含んでなる液体医薬組成物である。

【００２１】

本発明の別の側面は、組成物の製造方法である。

【００２２】

本発明の別の側面は、医学において使用するためのイブプロフェンとフェニレフリンの組合せを含んでなる液体医薬組成物である。

【発明の具体的説明】

【００２３】

本発明の目的は、

ａ）２％ｗ／ｖ～１０％ｗ／ｖに含まれる量のイブプロフェン；

ｂ）フェニレフリン塩酸塩相当の量として表される０．００５％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる量のフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩；

ｃ）０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量のヒプロメロース；

ｄ）０．０５％ｗ／ｖ～４％ｗ／ｖに含まれる量のキサンタンガム；

ｅ）液体マルチトール；

ｆ）グリセリン；および

ｇ）水

を含んでなる、懸濁液の形態の経口投与用液体医薬組成物である。

【００２４】

本発明の著者らは、最適な物理化学的特性を有する有効成分としてイブプロフェンとフェニレフリンの組合せを含んでなる懸濁液の形態の水性液医薬組成物を開発し、特に、それは著しく安定であり、良好な官能特性を有する。さらに、この製剤はまた優れた薬物動態特性を有し、両薬物の極めて急速な吸収および最適な生物学的アベイラビリティを提供する。

【００２５】

本明細書ならびに特許請求の範囲では、「１つの(a)」、「１つの(an)」または「その(the)」が先行する単数表現は一般に、文脈が明らかにそれ以外のことを示さない限り、複数形も含むことを意味する。さらに、「約」または「およそ」という用語が先行する数値は、述べられた正確な値とそのような値の前後の特定の変動、すなわち、述べられた値の変動または±５％を含むことを意味する。下方終点および上方終点によって示される数値範囲は、前記述べられた終点の含むことを意味する。

【００２６】

別段の記述がない限り、組成物の各成分について開示されるパーセンテージは重量／容量（％ｗ／ｖ）、すなわち１００ｍｌの組成物中の各成分のグラムである。

【００２７】
本発明の組成物を製造するために使用される賦形剤は当技術分野で周知であり、広く入手可能であり、例えば、参考書籍R.C. Rowe, P.J. Sheskey and P.J. Weller, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition, Pharmaceutical Press, 2009に記載されている。また、これらの組成物を製造するための一般的な賦形剤および手順は、書籍J.P Remington and A. R. Genaro, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000 [ISBN: 0-683-306472]または書籍M.E. Aulton and K.M.G. Taylor, Aulton ’ s Pharmaceutics, the design and manufacture of medicines, 第4版, Churchill Livingstone Elsevier, 2013 [ISBN: 978-0-7020-4290-4]に記載されている。

【００２８】
<u>イブプロフェン</u>
イブプロフェンは、化合物（ＲＳ）－２－（４－（２－メチルプロピル）フェニル）プロパン酸の国際一般名（ＩＮＮ）である。

【００２９】
イブプロフェンは、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）の周知のメンバーであり、鎮痛特性、解熱特性および抗炎症特性を有する。

【００３０】
本発明の文脈の中で、用語「イブプロフェン」は、ラセミイブプロフェン（ＲＳ）、ならびに（Ｓ）－イブプロフェンおよび（Ｒ）－イブプロフェン、または（Ｒ）型と（Ｓ）型の任意の割合での混合物を曖昧に指す。好ましくは、本発明の医薬組成物において使用されるイブプロフェンは、（ＲＳ）－イブプロフェンおよび（Ｓ）－イブプロフェンからなる群から選択される。

【００３１】
さらに、用語イブプロフェンはまた、任意の水和型および溶媒和型、ならびに任意の結晶型および非血漿型を含む。好ましくは、結晶性イブプロフェンが使用される。

【００３２】
イブプロフェンは市販されており、また、例えば、英国特許出願ＧＢ－Ａ－９７１７００に記載されている手順に従って製造することもできる。その鏡像異性体におけるイブプロフェンの分割が、例えば、文献Brushan et al. Resolution of enantiomers of ibuprofen by liquid chromatography: a review, Biomed. Chromatogr., 1998, 12 (6), 309に記載されている。

【００３３】
イブプロフェンは、カルボン酸部分を含んでなる酸性分子であり、水における可溶性が低い。

【００３４】
イブプロフェンは、酸性遊離形態およびとりわけイブプロフェンアルギン酸塩、イブプロフェンリシナートまたはイブプロフェンナトリウムなどのその薬学上許容可能な塩の両方として療法で使用することができる。本発明の文脈で、イブプロフェンは、好ましくは酸性遊離形態で使用される。

【００３５】
組成物を製造するために使用されるイブプロフェン粒子の大きさは重要ではないが、好ましくは、凝集および沈降現象を最小限とするため、従って、懸濁液の長期安定性および均質性を向上されるために１５０μｍ未満である。イブプロフェン粒子の大きさは、より好ましくは５μｍ～１００μｍに含まれ、いっそうより好ましくは１０μｍ～６０μｍに含まれ、いっそうより好ましくは２０μｍ～５０μｍに含まれ、いっそうより好ましくは３０μｍ～４５μｍに含まれる。

【００３６】
イブプロフェン粒子の粒径は、既知の方法、例えば、好適な大きさのスクリーンで篩うことによって定量することができる。

【００３７】
本発明の組成物中に存在するイブプロフェンの濃度は、ｗ／ｖパーセンテージとして表される２％～１０％に含まれ、好ましくは２％～８％に含まれ、より好ましくは２％～７％に含まれ、いっそうより好ましくは２％～６％に含まれ、いっそうより好ましくは２％～５％に含まれ、いっそうより好ましくは３％～５％に含まれ、いっそうより好ましくは約４％である。１つの実施形態において、本発明の組成物中に存在するイブプロフェンの濃度は、ｗ／ｖパーセンテージとして表される３％超～１０％に含まれ、好ましくは３％超～８％に含まれ、より好ましくは３％超～７％に含まれ、いっそうより好ましくは３％超～６％に含まれ、いっそうより好ましくは３％超～５％に含まれる。１つの実施形態において、本発明の組成物中に存在するイブプロフェンの濃度は、ｗ／ｖパーセンテージとして表される３．３％～１０％に含まれ、好ましくは３．３％～８％に含まれ、より好ましくは３．３％～７％に含まれ、いっそうより好ましくは３．３％～６％に含まれ、いっそうより好ましくは３．３％～５％に含まれる。
【００３８】
フェニレフリン
フェニレフリンは、化合物３－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノール（（Ｒ）－（－）－フェニレフリン、ＣＡＳ　６１－７６－７）の国際一般名（ＩＮＮ）である。
【００３９】
本発明の文脈で、用語「フェニレフリン」は、一般的なＲ型、ならびにラセミまたＳ型を曖昧に指す。好ましくは、（Ｒ）－（－）－フェニレフリンが使用される。
【００４０】
さらに、用語フェニレフリンはまた、任意の水和型および溶媒和物型、ならびにその任意の結晶型および非結晶型も含む。好ましくは、結晶性フェニレフリンが使用される。
【００４１】
フェニレフリンは、第二級アミン基を含んでなる塩基性化合物である。フェニレフリンは、遊離塩基型またはその薬学上許容可能な塩として使用され得る。フェニレフリンの薬学上許容可能な塩には、非毒性酸付加塩が含まれる。
【００４２】
本発明の１つの実施形態において、フェニレフリンは、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、乳酸、クエン酸、サリチル酸、酒石酸、グルタミン酸、コハク酸、メタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸との付加塩から選択される塩として使用される。
【００４３】
本発明の１つの実施形態において、フェニレフリンの薬学上許容可能な塩は、塩酸塩（フェニレフリン塩酸塩），臭化水素酸塩（フェニレフリン臭化水素酸塩）および重酒石酸塩（フェニレフリン重酒石酸塩）から選択される。
【００４４】
好ましい１つの実施形態では、フェニレフリン塩酸塩が使用される。
【００４５】
本発明の組成物中のフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩の濃度は、フェニレフリン塩酸塩相当の量としてｗ／ｖパーセンテージで表して０．００５％～２％に含まれ、好ましくは０．０１％～１％に含まれ、より好ましくは０．０５％～０．５％に含まれ、いっそうより好ましくは０．０８％～０．２％に含まれ、いっそうより好ましくは約０．１％である。
【００４６】
「フェニレフリン塩酸塩相当の量として表される」という表現は、フェニレフリンが遊離塩基としてまたは塩酸塩とは異なる塩として加えられた場合に、フェニレフリンの量が等モル量のフェニレフリン塩酸塩の相当重量に変換されることを意味する。よって、例えば、０．８２ｍｇ／ｍｌのフェニレフリン遊離塩基（分子量１６７．２０５ｇ／ｍｏｌ）

が使用された場合、「フェニレフリン塩酸塩相当の量として表した」フェニレフリン（分子量２０３．６６ｇ／ｍｏｌ）の濃度は、１ｍｇ／ｍｌまたは０．１％ｗ／ｖとなる。また、同様の計算が他の塩についても、当業者に周知のように同様の方法で行える。

【００４７】

本明細書ならびに特許請求の範囲において、フェニレフリンの量および濃度は、常にフェニレフリン塩酸塩相当の量または濃度として表される。

【００４８】

増粘剤／沈殿防止剤

本発明の組成物は、沈殿防止剤および増粘剤として働くキサンタンガムおよびヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）の組合せを含んでなる。

【００４９】

ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはＨＰＭＣとしても知られる）は、医薬製剤で使用される周知のセルロース誘導体である。ヒプロメロースは特に、部分的にＯ－メチル化およびＯ－（２－ヒドロキシプロピル化）セルロースとして記載することができる。ヒプロメロースは粘度および置換度が異なる数等級で入手可能であり、それらは総て本発明の組成物中で使用するのに好適である。

【００５０】

キサンタンガムもまた周知の医薬賦形剤であり、主として、懸濁液の製造のための沈殿防止剤、ならびに増粘剤として使用される。キサンタンガムは、高分子量多糖ガムと記載することができる。キサンタンガムは、主要ヘキソース単位としてのＤ－グルコースおよびＤ－マンノースをＤ－グルクロン酸とともに含有し、ナトリウム、カリウム，またはカルシウム塩として製造される。キサンタンガムは広く市販されている。

【００５１】

本発明の著者らは、意外にも、沈澱防止／増粘系としてのキサンタンガムとヒプロメロースの組合せは、ポリオールとしてのグリセリンとマルチトールの組合せとともに、組成物に優れた物理化学安定性を提供し、有効成分の吸収の改善および最適な官能特性ももたらすことを見出した。

【００５２】

１つの実施形態において、７．０～１２％のヒドロキシプロポキシ含量を有するヒプロメロースが使用される（ヒプロメロースタイプ２９１０として知られる）。

【００５３】

組成物中のヒプロメロースの割合は、ｗ／ｖパーセンテージとして表される０．１％～５％に含まれ、好ましくは０．２％～２％に含まれ、より好ましくは０．３％～１％に含まれ、いっそうより好ましくは０．４％～０．６％に含まれ、いっそうより好ましくは約０．５％である。

【００５４】

組成物中のキサンタンガムの割合は、ｗ／ｖパーセンテージとして表される０．０５％～４％に含まれ、好ましくは０．１％～２％に含まれ、より好ましくは０．２％～１％に含まれ、いっそうより好ましくは０．３％～０．６％に含まれ、いっそうより好ましくは約０．４％である。

【００５５】

重量比ヒプロメロース：キサンタンガムは、一般に、２：１～１：１の範囲、好ましくは１．５：１～１：１の範囲に含まれ、より好ましくは、組成物中の重量比ヒプロメロース：キサンタンガムは約１．２５：１である。

【００５６】

ポリオール

本発明の組成物は、ポリオールとしてのグリセリンと液体マルチトールの組合せを含んでなる。

【００５７】

グリセリン（またはグリセロールまたはプロパン－１，２，３－トリオール）は、経口

液体製剤中で、一般に甘味剤、補助溶媒または増粘剤として働く機知の薬学上許容可能な賦形剤である。

【００５８】

マルチトールは、二糖類（４－Ｏ－α－Ｄ－グルコピラノシル－Ｄ－グルシトール）である。

【００５９】

液体マルチトールは、現行の欧州薬局方に応じて医薬賦形剤として慣用される水溶液Ｄ－マルチトールであり、この薬局方では、液体マルチトールは６８％ｗ／ｗ以上８５％ｗ／ｗ以下の固形物であり、Ｄ－マルチトールの含量は≧５０％ｗ／ｗとし、８％ｗ／ｗ以下のソルビトールを含有し、さらに微量の水素化するオリゴ糖および多糖を含有するとされている。米国薬局方によれば、マルチトール溶液は、無水物として５０％ｗ／ｗ以上のＤ－マルチトールおよび８．０％ｗ／ｗ以下のＤ－ソルビトールを含んでなる。

【００６０】

一般に、例えば、液体マルチトールは、無水物の総重量に対して約５０％ｗ／ｗ～約５５％ｗ／ｗのＤ－マルチトールを含有し；ソルビトールの含量は、一般に、この場合にもまた無水物の総重量に対して約２％ｗ／ｗ～約７％ｗ／ｗ、好ましくは約３％ｗ／ｗ～約５％ｗ／ｗであり；水の含量は、一般に、２０～３０％ｗ／ｗの範囲、好ましくは約２５％ｗ／ｗであり；総固形分は、一般に、約７０％ｗ／ｗ～約８０％ｗ／ｗの範囲であり、好ましくは約７５％ｗ／ｗである。

【００６１】

よって、本発明の組成物は本質的に少量のソルビトール、および使用する「液体マルチトール」賦形剤中のマルチトールとともに入り込む他の微量の糖類も含んでなると理解される。従って、本明細書および特許請求の範囲において、これらの製剤が特定の量の「液体マルチトール」を含んでなると述べられる場合、マルチトールの他に、指定量の範囲内で低割合のソルビトールおよび他の糖類が含まれると理解されるべきである。

【００６２】

必要であれば、組成物中に存在するマルチトールの量およびソルビトールの残留量を計算することは、十分に製薬技術の熟練者の技量の範囲内にある。

【００６３】

液体マルチトールは、経口液体製剤中で一般に甘味剤として、また沈殿防止剤としても使用される。

【００６４】

マルチトールは、蠕動運動を増加させ、腸管腔内の有効物質の滞留時間を短縮することによって腸の運動を改変するため、多くの場合、「有効賦形剤」と見なされる。

【００６５】

一般に、組成物中の液体マルチトールの割合は、ｗ／ｖパーセンテージとして表される３０％～７０％に含まれ、好ましくは３５％～６５％に含まれ、より好ましくは４５％～５５％に含まれ、いっそうより好ましくは約５０％である。

【００６６】

一般に、組成物中のグリセリンの割合は、ｗ／ｖパーセンテージとして表される５％～１５％に含まれ、好ましくは７％～１３％に含まれ、より好ましくは９％～１１％に含まれ、いっそうより好ましくは約１０％である。

【００６７】

本発明の医薬組成物中の重量比液体マルチトール：グリセリンは、一般に１０：１～１：１に含まれ、好ましくは７：１～３：１に含まれ、より好ましくは約５：１である。

【００６８】

上記で開示したように、ポリオールとしてのグリセリンとマルチトールの組合せは、沈澱防止／増粘系としてのキサンタンガムとヒプロメロースの組合せとともに、組成物に優れた物理化学安定性、有効成分の即効性効果とイブプロフェンの吸収の改善および最適な官能特性を提供する。

【００６９】
付加的任意選択成分
ｐＨ調整剤
本発明の組成物は、懸濁液のｐＨを所望のｐＨ範囲に維持するためにｐＨ調整剤を含有してよい。組成物のｐＨは、一般に２～７に含まれ、好ましくは２～６に含まれ、より好ましくは２．５～５に含まれ、いっそうより好ましくは３～４．５に含まれ、いっそうより好ましくは３．３～４．３に含まれ、いっそうより好ましくは３．５～４に含まれ、いっそうより好ましくは３．５～３．９に含まれる。
【００７０】
組成物中のｐＨ調整剤の量は、当業者が容易に調整できるような所望の程度のｐＨ値を提供するのに十分なものである。存在する場合、ｐＨ調整剤は一般にｗ／ｖパーセンテージとして表される約０．１％～約２％に含まれる量で存在する。
【００７１】
ｐＨ調整剤は、例えば、クエン酸、酢酸、塩酸、乳酸、リン酸，もしくは硫酸などの酸性化剤、および／または例えば、アンモニア溶液、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、もしくはホウ酸ナトリウムなどのアルカリ化剤であり得る。好ましくは、ｐＨ調整剤は、例えば、とりわけ、クエン酸バッファー、酢酸バッファー、クエン酸－リン酸バッファー、Ｔｒｉｓバッファー、またはリン酸バッファーなどの緩衝剤である。
【００７２】
好ましい緩衝剤は、クエン酸バッファーであり、これは一般にクエン酸とクエン酸ナトリウムで、例えば、無水クエン酸とクエン酸ナトリウムを重量比２：１～１：２、好ましくは２：１～１：１、より好ましくは無水クエン酸とクエン酸ナトリウムの重量比約１．５：１で使用して製造され得る。
【００７３】
保存剤
組成物は、微生物の混入からの保護を保証するために保存剤を含んでなり得る。好適な保存剤は、例えば、とりわけ、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロノポール、クロルヘキシジン、クロロクレゾール、クロロキシレノール、イミド尿素、クレゾール、フェノール、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸またはチメロサールである。
【００７４】
保存剤の量は、一般に、当技術分野で周知のように、使用する特定の保存剤によって異なり、一般に、ｗ／ｖパーセンテージとして表される約０．００１％～約５％の範囲であり得る。当業者には、当技術分野の参考書籍に開示されているように、各場合において好適な量を選択することが難しくないはずである。
【００７５】
本発明の１つの実施形態において、組成物は保存剤を含んでなる。好ましくは、保存剤は、ブチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択され、より好ましくは、保存剤は、安息香酸ナトリウムおよびベンジルアルコールから選択され、いっそうより好ましくは、保存剤は、安息香酸ナトリウムであり、一般に０．０２～０．５％ｗ／ｖの範囲の量で使用される。
【００７６】
甘味剤
場合により、組成物は、ポリオール混合物の甘味効果を増強するために甘味剤を含んでなってよく、特に強い甘味剤が使用可能である。強い甘味剤とは一般に栄養価がない高甘未度の、一般にスクロースの約１００～約１３０００倍甘い甘味剤を意味する。
【００７７】
本組成物で使用するための好適な強い甘味剤は、例えば、アセスルファムカリウム、ア

リテーム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ネオテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクラロース、ソーマチン、またはそれらの混合物である。

【００７８】

甘味剤の量は、薬剤の甘味度によって広く異なり得るが、一般に０．０００１％～０．５％ｗ／ｖの範囲に含まれる。

【００７９】

１つの実施形態において、組成物は、サッカリンナトリウムを、一般に０．０１％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖに含まれる量で含んでなる。

【００８０】

１つの実施形態において、組成物は、ソーマチンを、一般に０．０００１％ｗ／ｖ～０．０１％ｗ／ｖに含まれる量で含んでなる。

【００８１】

１つの実施形態において、組成物は、サッカリンナトリウムおよびソーマチンを含んでなり、サッカリンナトリウムの量は、０．０１％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖに含まれ、ソーマチンの量は０．０００１％ｗ／ｖ～０．０１％ｗ／ｖに含まれる。

【００８２】

<u>香味増強剤</u>

塩化ナトリウム、酢酸ナトリウムまたはグルコン酸ナトリウムなどの数種のナトリウム塩は苦味阻害剤であり、甘味などの他の望ましい味および香味を増強する。

【００８３】

よって、１つの実施形態において、本発明の組成物は、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム、グルコン酸ナトリウムおよびそれらの混合物から選択される香味増強剤を含んでなり、好ましくは、塩化ナトリウムを含んでなる。

【００８４】

組成物中の香味増強剤、例えば、塩化ナトリウムの量は、一般に、約０．１％ｗ／ｖ～約５％ｗ／ｖの範囲である。

【００８５】

<u>香味剤</u>

組成物は場合により、組成物に心地よい味と香りを付与するために香味剤をさらに含んでなる。好適な香味剤としては、天然の香味および人工的な香味を含む。天然の香味には、天然のオイル、植物、葉、花および果実からの抽出物が含まれる。いくつかの好適な香味は、多くの中でも、例えば、メントール、シナモン、クローブ、アニス、ユーカリ、ペパーミント、スペアミント、タイム、バニラ、チョコレート、フルーツフレーバー、例えば、チェリーフレーバー、グレープフレーバー、オレンジフレーバー、バナナフレーバー、ストロベリーフレーバー、レモンフレーバー、アップルフレーバー、ピーチフレーバー、ラズベリーフレーバー、パイナップルフレーバーおよびアプリコットフレーバー、ならびにそれらの組合せである。

【００８６】

香味剤の量は、特定の香味剤および所望の官能効果に応じて、当業者が容易に調整することができる。一般に、香味剤の量は、組成物中に存在する場合、約０．００１％ｗ／ｖ～約０．１％ｗ／ｖの範囲である。

【００８７】

<u>組成物</u>

水は、製剤の主要な溶媒である。一般に、精製水が使用される。各成分の所望の濃度を提供するように特定の最終容量に調整されるので、水の正確なパーセンテージは定量されない。

【００８８】

本発明の組成物は、懸濁液の形態である。懸濁液は、医薬製剤において周知であるように、液体中に分散した溶解していないまたは不混和性の固体からなる二相系である。分散している固体粒子は、一般に、凝集なく約１．０ｎｍ～約１５０μｍに含まれる平均粒径

を有し得る。イブプロフェンは、主として懸濁液の固体分散相を構成する可溶性の低い薬物である。

【００８９】

１つの実施形態において、本発明は、

ａ）２％ｗ／ｖ～１０％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは２％ｗ／ｖ～８％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは２％～７％に含まれる、いっそうより好ましくは２％～６％に含まれる、いっそうより好ましくは２％～５％に含まれる、いっそうより好ましくは３％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量の、いっそうより好ましくは約４％ｗ／ｖの量のイブプロフェン；

ｂ）フェニレフリン塩酸塩相当の量として表される０．００５％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．０１％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．０５％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．０８％ｗ／ｖ～０．２％ｗ／ｖに含まれる量の、いっそうより好ましくは約０．１％ｗ／ｖの量のフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩；

ｃ）０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．２％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．３％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．４％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約０．５％ｗ／ｖの量のヒプロメロース；

ｄ）０．０５％ｗ／ｖ～４％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．１％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．２％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．３％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約０．４％ｗ／ｖの量のキサンタンガム；

ｅ）一般に３０％ｗ／ｖ～７０％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは３５％ｗ／ｖ～６５％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは４５％ｗ／ｖ～５５％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは、約５０％ｗ／ｖの量の液体マルチトール；

ｆ）一般に５％ｗ／ｖ～１５％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは７％ｗ／ｖ～１３％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは９％ｗ／ｖ～１１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約１０％ｗ／ｖの量のグリセリン；

ｇ）水；

ｈ）任意選択による、好ましくはクエン酸バッファー、酢酸バッファー、クエン酸－リン酸バッファー、Ｔｒｉｓバッファーおよびリン酸バッファーから選択される、より好ましくはクエン酸バッファーであるｐＨ調整剤；

ｉ）任意選択による、好ましくは、ブチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択される、より好ましくは、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択される、より好ましくは、安息香酸ナトリウムである保存剤；

ｊ）任意選択による、好ましくは、アセスルファムカリウム、アリテーム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ネオテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクラロース、ソーマチン、およびそれらの混合物から選択される、より好ましくは、サッカリンナトリウムとソーマチンの混合物である甘味剤；

ｋ）任意選択による、一般に０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量の、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウムまたはグルコン酸ナトリウムから選択される、好ましくは塩化ナトリウムである香味増強剤；

ｌ）任意選択による、好ましくは０．００１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖに含まれる量の香味剤を含んでなる懸濁液の形態の経口投与用液体医薬組成物に関し、好ましくは、組成物は任意選択の成分ｈ）～ｌ）の少なくとも１つを含んでなる。

【００９０】

本実施形態内の特定の組成物は、本質的に上記に列挙した成分からなる。

【００９１】

１つの実施形態において、本発明は、

ａ）２％ｗ／ｖ～１０％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは２％ｗ／ｖ～８％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは２％～７％に含まれる、いっそうより好ましくは２％～６％に含まれる、いっそうより好ましくは２％～５％に含まれる、いっそうより好ましくは３％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量の、いっそうより好ましくは約４％ｗ／ｖの量のイブプロフェン；

ｂ）フェニレフリン塩酸塩相当の量として表される０．００５％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．０１％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．０５％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．０８％ｗ／ｖ～０．２％ｗ／ｖに含まれる量の、いっそうより好ましくは約０．１％ｗ／ｖの量のフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩；

ｃ）０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．２％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．３％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．４％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約０．５％ｗ／ｖの量のヒプロメロース；

ｄ）０．０５％ｗ／ｖ～４％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．１％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．２％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．３％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約０．４％ｗ／ｖの量のキサンタンガム；

ｅ）一般に３０％ｗ／ｖ～７０％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは３５％ｗ／ｖ～６５％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは４５％ｗ／ｖ～５５％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約５０％ｗ／ｖの量の液体マルチトール；

ｆ）一般に５％ｗ／ｖ～１５％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは７％ｗ／ｖ～１３％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは９％ｗ／ｖ～１１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約１０％ｗ／ｖの量のグリセリン；

ｇ）水；

ｈ）好ましくは、クエン酸バッファー、酢酸バッファー、クエン酸－リン酸バッファー、Ｔｒｉｓバッファーおよびリン酸バッファーから選択される、より好ましくは、クエン酸バッファーであるｐＨ調整剤；

ｉ）好ましくは、ブチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択される、より好ましくは、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択される、より好ましくは、安息香酸ナトリウムである保存剤；

ｊ）任意選択による、好ましくは、アセスルファムカリウム、アリテーム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ネオテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクラロース、ソーマチン、およびそれらの混合物から選択される、より好ましくは、サッカリンナトリウムとソーマチンの混合物である甘味剤；

ｋ）任意選択による、一般に０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量の、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウムまたはグルコン酸ナトリウムから選択される、好ましくは、塩化ナトリウムである香味増強剤；ならびに

ｌ）任意選択による、好ましくは０．００１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖに含まれる量の香味剤

を含んでなる懸濁液の形態の経口投与用液体医薬組成物に関する。

【００９２】

本実施形態内の特定の組成物は、本質的に上記に列挙した成分からなる。

【００９３】

１つの実施形態において、本発明は、

ａ）２％ｗ／ｖ～１０％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは２％ｗ／ｖ～８％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは２％～７％に含まれる、いっそうより好ましくは２％～６％に含まれる、いっそうより好ましくは２％～５％に含まれる、いっそうより好ましくは３％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量の、いっそうより好ましくは、約４％ｗ／ｖの量のイブプロフェン；

ｂ）フェニレフリン塩酸塩相当の量として表される０．００５％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．０１％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．０５％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．０８％ｗ／ｖ～０．２％ｗ／ｖに含まれる量の、いっそうより好ましくは約０．１％ｗ／ｖの量のフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩；

ｃ）０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．２％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．３％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．４％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約０．５％ｗ／ｖの量のヒプロメロース；

ｄ）０．０５％ｗ／ｖ～４％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．１％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．２％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．３％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約０．４％ｗ／ｖの量のキサンタンガム；

ｅ）一般に３０％ｗ／ｖ～７０％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは３５％ｗ／ｖ～６５％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは４５％ｗ／ｖ～５５％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約５０％ｗ／ｖの量の液体マルチトール；

ｆ）一般に５％ｗ／ｖ～１５％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは７％ｗ／ｖ～１３％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは９％ｗ／ｖ～１１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約１０％ｗ／ｖの量のグリセリン；

ｇ）水；

ｈ）好ましくは、クエン酸バッファー、酢酸バッファー、クエン酸－リン酸バッファー、Ｔｒｉｓバッファーおよびリン酸バッファーから選択される、より好ましくは、クエン酸バッファーであるｐＨ調整剤；

ｉ）好ましくは，ブチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択される、より好ましくは、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択される、より好ましくは、安息香酸ナトリウムである保存剤；

ｊ）好ましくは、アセスルファムカリウム、アリテーム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ネオテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクラロース、ソーマチン、およびそれらの混合物から選択される、より好ましくは、サッカリンナトリウムとソーマチンの混合物である甘味剤；

ｋ）任意選択による、一般に０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量の、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウムまたはグルコン酸ナトリウムから選択される、好ましくは、塩化ナトリウムである香味増強剤；ならびに

ｌ）任意選択による、好ましくは０．００１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖに含まれる量の香味剤

を含んでなる懸濁液の形態の経口投与用液体医薬組成物に関する。

【００９４】

本実施形態内の特定の組成物は、本質的に上記に列挙した成分からなる。

【００９５】

１つの実施形態において、本発明は、

ａ）２％ｗ／ｖ～１０％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは２％ｗ／ｖ～８％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは２％～７％に含まれる、いっそうより好ましくは２％～６％に含まれる、いっそうより好ましくは２％～５％に含まれる、いっそうより好ましくは３％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量の、いっそうより好ましくは約４％ｗ／ｖの量のイブプロフェン；

ｂ）フェニレフリン塩酸塩相当の量として表される０．００５％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．０１％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．０５％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．０８％ｗ／ｖ～０．２％ｗ／ｖに含まれる量の、いっそうより好ましくは約０．１％ｗ／ｖの量のフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩；

ｃ）０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．２％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．３％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．４％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約０．５％ｗ／ｖの量のヒプロメロース；
ｄ）０．０５％ｗ／ｖ～４％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．１％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．２％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．３％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約０．４％ｗ／ｖの量のキサンタンガム；
ｅ）一般に３０％ｗ／ｖ～７０％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは３５％ｗ／ｖ～６５％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは４５％ｗ／ｖ～５５％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約５０％ｗ／ｖの量の液体マルチトール；
ｆ）一般に５％ｗ／ｖ～１５％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは７％ｗ／ｖ～１３％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは９％ｗ／ｖ～１１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約１０％ｗ／ｖの量のグリセリン；
ｇ）水；
ｈ）好ましくは、クエン酸バッファー、酢酸バッファー、クエン酸－リン酸バッファー、Ｔｒｉｓバッファーおよびリン酸バッファーから選択される、より好ましくは、クエン酸バッファーであるｐＨ調整剤；
ｉ）好ましくは、ブチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択される、より好ましくは、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択される、より好ましくは、安息香酸ナトリウムである保存剤；
ｊ）好ましくは、アセスルファムカリウム、アリテーム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ネオテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクラロース、ソーマチン、およびそれらの混合物から選択される、より好ましくは、サッカリンナトリウムとソーマチンの混合物である甘味剤；
ｋ）一般に０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量の、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウムまたはグルコン酸ナトリウムから選択される、好ましくは、塩化ナトリウムである香味増強剤、ならびに
ｌ）任意選択による、好ましくは０．００１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖに含まれる量の香味剤
を含んでなる懸濁液の形態の経口投与用液体医薬組成物に関する。

【００９６】

本実施形態内の特定の組成物は、本質的に上記に列挙した成分からなる。

【００９７】

１つの実施形態において、本発明は、
ａ）２％ｗ／ｖ～１０％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは２％ｗ／ｖ～８％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは２％～７％に含まれる、いっそうより好ましくは２％～６％に含まれる、いっそうより好ましくは２％～５％に含まれる、いっそうより好ましくは３％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量の、いっそうより好ましくは約４％ｗ／ｖの量のイブプロフェン；
ｂ）フェニレフリン塩酸塩相当の量として表される０．００５％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．０１％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．０５％ｗ／ｖ～０．５％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．０８％ｗ／ｖ～０．２％ｗ／ｖに含まれる量の、いっそうより好ましくは約０．１％ｗ／ｖの量のフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩；
ｃ）０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．２％ｗ／ｖ～２％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは０．３％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．４％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約０．５％ｗ／ｖの量のヒプロメロース；
ｄ）０．０５％ｗ／ｖ～４％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは０．１％ｗ／ｖ～２％ｗ／

ｖに含まれる、より好ましくは、０．２％ｗ／ｖ～１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは０．３％ｗ／ｖ～０．６％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約０．４％ｗ／ｖの量のキサンタンガム；
ｅ）一般に３０％ｗ／ｖ～７０％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは３５％ｗ／ｖ～６５％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは４５％ｗ／ｖ～５５％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約５０％ｗ／ｖの量の液体マルチトール；
ｆ）一般に５％ｗ／ｖ～１５％ｗ／ｖに含まれる、好ましくは７％ｗ／ｖ～１３％ｗ／ｖに含まれる、より好ましくは９％ｗ／ｖ～１１％ｗ／ｖに含まれる、いっそうより好ましくは約１０％ｗ／ｖの量のグリセリン；
ｇ）水；
ｈ）好ましくは、クエン酸バッファー、酢酸バッファー、クエン酸－リン酸バッファー、Ｔｒｉｓバッファーおよびリン酸バッファーから選択される、より好ましくは、クエン酸バッファーであるｐＨ調整剤；
ｉ）好ましくは、ブチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択される、より好ましくは、ベンジルアルコールおよび安息香酸ナトリウムから選択される、より好ましくは、安息香酸ナトリウムである保存剤；
ｊ）好ましくは、アセスルファムカリウム、アリテーム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ネオテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクラロース、ソーマチン、およびそれらの混合物から選択される、より好ましくは、サッカリンナトリウムとソーマチンの混合物である甘味剤；
ｋ）一般に０．１％ｗ／ｖ～５％ｗ／ｖに含まれる量の塩化ナトリウム、酢酸ナトリウムまたはグルコン酸ナトリウムから選択される、好ましくは、塩化ナトリウムである香味増強剤、ならびに
ｌ）好ましくは０．００１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖに含まれる量の香味剤
を含んでなる懸濁液の形態の経口投与用液体医薬組成物に関する。

【００９８】

本実施形態内の特定の組成物は、本質的に上記に列挙した成分からなる。

【００９９】

これらの組成物の種々の成分の好ましい特徴は、本明細書の上記の関連の段落（イブプロフェン、フェニレフリン、増粘剤／沈殿防止剤、ポリオールおよび付加的任意選択成分）に開示されている通りである。

【０１００】

さらなる実施形態で、上記の実施形態のいずれにおいても、本発明の組成物中に存在するイブプロフェンの濃度は、ｗ／ｖパーセンテージとして表される３％超～１０％に含まれ、好ましくは３％超～８％に含まれ、より好ましくは３％超～７％に含まれ、いっそうより好ましくは３％超～６％に含まれ、いっそうより好ましくは３％超～５％に含まれる。より詳しくは、本発明の組成物中に存在するイブプロフェンの濃度は、ｗ／ｖパーセンテージとして表される３．３％～１０％に含まれ、好ましくは３．３％～８％に含まれる、より好ましくは３．３％～７％に含まれ、いっそうより好ましくは３．３％～６％に含まれ、いっそうより好ましくは３．３％～５％に含まれる。

【０１０１】

好ましい組成物において、重量比イブプロフェン：フェニレフリンは、約４０：１（使用されるフェニレフリン形態によらず、フェニレフリン塩酸塩相当量の重量として計算される）であり、例えば、約４％ｗ／ｖのイブプロフェンおよびフェニレフリン塩酸塩相当の濃度として表される約０．１％ｗ／ｖのフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩を含んでなる組成物、約２％ｗ／ｗのイブプロフェンおよびフェニレフリン塩酸塩相当の濃度として表される約０．０５％ｗ／ｗのフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩を含んでなる組成物などである。これらの組成物を用いて、例えば、約１００ｍｇのイブプロフェンおよび約２．５ｍｇのフェニレフリン、または約２００ｍｇのイブプロフェンおよび約５ｍｇのフェニレフリン、または約３００ｍｇのイブプロフェンおよび約７．５

ｍｇのフェニレフリンまたは約４００ｍｇのイブプロフェンおよび約１０ｍｇのフェニレフリンの用量を投与することが可能であり、フェニレフリンの量は、フェニレフリン塩酸塩相当の重量として表される。

【０１０２】

別の好ましい組成物において、重量比イブプロフェン：フェニレフリンは、約２０：１（ここでも、フェニレフリン塩酸塩当量の重量として計算される）であり、例えば、約４％ｗ／ｖのイブプロフェンおよびフェニレフリン塩酸塩相当の濃度として表される約０．２％ｗ／ｖのフェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩を含んでなる組成物である。これらの組成物を用いて、約１００ｍｇのイブプロフェンおよび約５ｍｇのフェニレフリン、または約２００ｍｇのイブプロフェンおよび約１０ｍｇのフェニレフリン、または約４００ｍｇのイブプロフェンおよび約２０ｍｇのフェニレフリンの用量を投与することが可能であり、フェニレフリンの量は、フェニレフリン塩酸塩相当の重量として表される。

【０１０３】

製造方法

本発明の別の側面は、組成物を製造するための方法である。

【０１０４】

本発明の組成物を製造するための好適な方法は、以下の工程：

（ｉ）液体マルチトールの一部、ヒプロメロースおよびキサンタンガムと、水の全量のうちの一部とを混合して、均質な混合物を得る工程；

（ｉｉ）イブプロフェン、フェニレフリンまたはその薬学上許容可能な塩、グリセリンおよび残りの液体マルチトールと、水の全量のうちの別の一部とを別個に混合して、均質な混合物を得る工程；

（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の混合物を工程（ｉ）の混合物に添加する工程；

（ｉｖ）残りの水を添加する工程

を含んでなる。

【０１０５】

総ての成分を連続撹拌下で添加する。例えば、工程（ｉ）および（ｉｉ）は、振盪システムおよび好ましくは加熱ジャケットも設けたステンレス鋼反応槽で実施することができる。

【０１０６】

工程（ｉ）において、第１の混合物を製造するために使用される水の正確な割合は重要ではなく、例えば、水の全量のうちの約１５％～約５０％であり得る。

【０１０７】

組成物が保存剤、ｐＨ調整剤および／または香味増強剤を含んでなる場合、それらは好ましくはこの工程で、好ましくは予め水に溶解させて添加し、その後、ヒプロメロース、キサンタンガムおよび液体マルチトールを添加する。組成物が甘味剤を含んでなる場合、それもこの工程で同様に添加すればよい。

【０１０８】

一般に、工程（ｉ）で得られる混合物は、ゲル様の外観を有する。一般に、ヒプロメロースおよびキサンタンガムの添加の後に、混合物を好ましくは約４０～８０℃の加熱下でゲル様混合物が観察されるまで約２～６時間撹拌する。マルチトールは好ましくはその後に添加する。

【０１０９】

工程（ｉｉ）において、第２の混合物を製造するために使用される水の量はいずれの重要ではなく、例えば、水の全量のうちの約５％～約２５％であり得る。

【０１１０】

工程（ｉｉ）で得られる混合物は懸濁液である。

【０１１１】

組成物が香味剤を含んでなる場合、それは例えば工程（ｉｉｉ）の後、工程（ｉｖ）の前に添加してよく、従って、香味、および任意選択による甘味剤は、存在する場合、水の

一部（例えば、組成物の水の全量のうちの約０．５％～５％）に溶解させ、工程（ｉｉｉ）で得られた混合物に添加すればよい。

【０１１２】

組成物は、一般に高密度ポリエチレン（ＨＤＰＥ）好適なキャップ、好ましくはチャイルドプルーフキャップ付きの好適なボトル、一般に、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）褐色ボトルに充填することができる。

【０１１３】

パッケージはまた、必要な用量の組成物を分配するための測定装置、例えば、計量カップまたは経口シリンジを含み得る。

【０１１４】

あるいは、組成物は、必要な用量、例えば、一般に約５ｍｌ～約１０ｍｌに含まれる、例えば、５ｍｌ、７．５ｍｌまたは１０ｍｌの容量を送達するために好適な容量を添加する一用量サシェに充填してもよい。組成物の所望の用量および濃度によっては他の容量も好適であり得る。液体組成物に好適なサシェは、例えば、ラミネート材料、例えば、ポリエステル／アルミニウム／ポリエステル／ポリテン（ＰＥＴ／Ａｌｕ／ＰＥＴ／ＰＥ）から作製することができる。

【０１１５】

組成物の使用

本発明による組成物は最適な官能特性を有するので、イブプロフェンおよびフェニレフリンの苦味ならびにイブプロフェンにのみ伴う灼熱感が完全に隠される。

【０１１６】

さらに、実施例２に開示されるように、実施された安定性試験により、フェニレフリンが分解に対して極めて感受性が高いことが知られているという事実にもかかわらず、本発明による組成物が極めて安定であることが確認される。よって、両有効物質イブプロフェンおよびフェニレフリンの含量は９５～１０５％に留まり、これらの有効物質由来の分解産物は総ての保存条件、すなわち、２５℃－６０％ＲＨで３６か月、３０℃－６５％ＲＨで３６か月、３０℃－７５％ＲＨで３６か月および４０℃－７５％ＲＨで６か月において０．１％未満であった。

【０１１７】

さらに、この組成物はまた、これらの保存条件で物理的に安定なままであり、凝集も沈降現象も検出されなかった。このことは、医薬品の全保存寿命にわたって正確な用量の有効物質が投与されることを保証するために重要である。

【０１１８】

さらに、薬物動態比較試験では、健常な被験者に４００ｍｇのイブプロフェンおよび１０ｍｇのフェニレフリン塩酸塩の用量の本発明の組成物、またはこれもまた同用量の有効成分を含んでなる参照薬剤（Ｎｕｒｏｆｅｎ（登録商標）Ｄａｙ ＆ Ｎｉｇｈｔ Ｃｏｌｄ ＆ Ｆｌｕ ２００ｍｇ／５ｍｇ錠剤２錠、Ｒｅｃｋｉｔｔ Ｂｅｎｃｋｉｓｅｒ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、ＵＫ）のいずれかを、どちらも単回投与で投与し、本発明の組成物を服用した被験者のほうが参照薬剤を服用した被験者よりも、イブプロフェンの生物学的アベイラビリティが高く、前者のイブプロフェンの吸収がおよそ１０％高いことが判明した。本組成物は、胃の運動の促進および腸管腔内における薬物の存続時間の短縮に関して知られている、従って、高いというよりも低いバイオアベイラビリティが予想される有効賦形剤であるマルチトールを含んでなるために、このことは意外なことと考えられた。

【０１１９】

さらに、このような比較試験はまた、イブプロフェンおよびフェニレフリンの両方の血漿（T_{max}）に見られる最大濃度に到達する時間が、参照薬剤を服用した被験者よりも本発明による組成物を服用した被験体のほうが速かったことを示した。よって、イブプロフェンのT_{max}は、約１時間短く（すなわち、T_{max}の値は、対照化合物中のイブプロフェンの２．０時間に比べて１．０時間であった）、フェニレフリンのT_{max}は、０．３４時間短かった（すなわち、T_{max}の値は、対照化合物中のフェニレフリンの０．６７時間

に比べて０．３３時間であった）。この意外にも速い吸収はより速い治療効果も提供し、従って、本組成物を早く、かつ強力な治療効果に好都合な環境を提供する即効性薬剤とするであろう。

【０１２０】

市販の固体経口製剤に比べての本組成物のもう１つの利点は、用量の柔軟性である。よって、例えば、イブプロフェンの投与用量は、他の選択肢の中でも、例えば約１ｍｇ～約１０または１５ｍｇのフェニレフリン（フェニレフリン塩酸塩相当として表される）を伴って、約４０ｍｇ～例えば約４００または６００ｍｇの範囲であり得る。

【０１２１】

この用量の柔軟性は、症状の重症度および特に小児患者については患者の年齢に応じて用量を調整することを可能とする。このように、例えば、７～９歳の範囲の小児は２００ｍｇのイブプロフェンおよび５ｍｇのフェニレフリンを服用することができ、１０～１２歳の範囲の小児は３００ｍｇのイブプロフェンおよび７．５ｍｇのフェニレフリンを服用することができ、成人および高齢者は４００イブプロフェンおよび１０ｍｇのフェニレフリンを服用することができ、フェニレフリンの量は、フェニレフリン塩酸塩相当の重量として表される。

【０１２２】

従って、本発明の別の側面は、医学において使用するための、特に、発熱、疼痛、咽頭痛、鼻および副鼻腔の遮断などの流行性感冒および風邪の症状の治療において使用するための、上記に定義されたような組成物である。本発明の組成物は、高齢成人を含む成人、および小児、特に７歳を超える小児の両方におけるこの使用のために好適である。１つの実施形態において、この使用は成人および７歳を超える小児のためである。

【０１２３】

本発明のもう１つの側面は、治療上有効な用量の本発明による組成物を、それを必要とする患者に投与すること工程を含んでなる、発熱、疼痛、咽頭痛、鼻および副鼻腔の遮断などの流行性感冒および風邪の症状を治療する方法である。患者は、高齢患者を含む成人，または小児、特に７歳を超える小児であり得る。１つの実施形態において、この方法は、成人および７歳を超える小児を治療するためのものである。

【０１２４】

本発明のもう１つの側面は、発熱、疼痛、咽頭痛、鼻および副鼻腔の遮断などの流行性感冒および風邪の症状の治療のための薬剤の製造のための、上記に定義されたような本発明の組成物の使用である。この治療は、それを必要とする成人（高齢成人を含む）および小児（特に、７歳を超える小児）の両方を含む患者を対象とし得る。１つの実施形態において、この治療は、成人および７歳を超える小児のためである。

【実施例】

【０１２５】

実施例１：イブプロフェンおよびフェニレフリンＨＣｌを含んでなる懸濁液製剤

本発明による組成物は、下表に挙げられる成分を用いて調製された。

【０１２６】

【表１】

成分	% (w/v)	mg/ml
イブプロフェン	4.0	40.0
フェニレフリン塩酸塩	0.1	1.0
ヒプロメロース	0.5	5.0
キサンタンガム	0.4	4.0
液体マルチトール	50.0	500.0
グリセリン	10.0	100.0
無水クエン酸	0.74	7.4
クエン酸ナトリウム	0.52	5.2
塩化ナトリウム	0.1-5.0	1.0-50
ソーマチン	0.0001-0.01	0.001-0.1
サッカリンナトリウム	0.01-0.5	0.1-5.0
安息香酸ナトリウム	0.02-0.5	0.2-5.0
オレンジフレーバー	0.001-0.1	0.01-1.0
精製水	適量	適量 1.0 ml

【０１２７】
使用したヒプロメロースは、ヒプロメロース１５ｃＰ（置換タイプ２９１０）であった。イブプロフェンの粒径は４０μｍであった。
【０１２８】
組成物を調製するために、振盪システムおよび加熱ジャケットを備えたステンレス鋼反応槽に、最終バッチの約３０％に相当する精製水を充填し、完全に溶解するまで連続振盪下で反応槽に安息香酸ナトリウム、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム、サッカリンナトリウムおよび塩化ナトリウムを段階的に添加した。次に、撹拌下で完全に分散するまでヒプロメロースを添加し、その後、キサンタンガムも添加し、この混合物をゲル化するまで約３時間振盪下に置き、その後、液体マルチトールの約半分を添加した。
【０１２９】
振盪および加熱ジャケットを備えた第２のステンレス鋼反応槽に、水の全量のうちの約１０％を充填し、次に、グリセリン、残りの液体マルチトール、フェニレフリンＨＣｌおよびイブプロフェンを、均質な懸濁液が得られるまで振盪下で、段階的に添加した。この懸濁液を第１の反応槽の内容物と、均質な懸濁液が得られるまで撹拌下で混合した。
【０１３０】
第２のステンレス鋼反応槽に、水の全量のうちの約２％を充填し、オレンジフレーバーおよびソーマチンを、完全に溶解するまで振盪下で添加し、この溶液を、主要反応槽で従前に調製した懸濁液に添加した。
【０１３１】

最終生成物は、特徴的なオレンジの香りを有する白色またはほぼ白色の粘稠な懸濁液であった。ｐＨは約３．８であった。

【０１３２】

この生成物を、計量カップおよび経口シリンジを備えた１００および１５０ｍｌの褐色ＰＥＴボトルに充填した。

【０１３３】

実施例２：安定性データ

実施例１の生成物に、その最終容器内、すなわち、１００および１５０ｍｌの３バッチの生成物に関して４気候帯（２５℃±２℃／６０％±５％ＲＨ、３０℃±２℃／６５％±５％ＲＨ、３０℃±２℃／７５％±５％ＲＨおよび４０℃±２℃／７５％±５％ＲＨ）ならびに両サイズの容器で１バッチのみ冷蔵庫（２～８℃）の追加条件に対して有効なＩＣＨ　Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓに従う長期加速化安定性試験を行った。

【０１３４】

生成物の安定性を、以下のパラメーターを考慮して最大３６か月の期間評価した：外観、ｐＨ、粘度、イブプロフェンの溶解、沈降に関する粒径および懸濁粒子（凝集なし）の粒径、イブプロフェンのアッセイ（ＨＰＬＣ）、フェニレフリンＨＣｌのアッセイ（ＨＰＬＣ）、イブプロフェンの関連物質（ＨＰＬＣ）、ならびにフェニレフリンＨＣｌの関連物質（ＨＰＬＣ）。

【０１３５】

得られた結果は、評価したパラメーターの総てに関して最適な値を示し、総てのバッチおよび総ての条件に関して生成物の安定性が確認され、従って、生成物は特別な保存条件を必要としないことが結論付けられた。

【０１３６】

フェニレフリンに関連する不純物の分析から、総てのバッチおよび総ての条件に関して総ての不純物が極めて低レベルであることが明らかになり、総ての場合で報告可能な不純物の量でなかった（＜０．５％）。

【０１３７】

また、イブプロフェンに関連する不純物の分析でも、総てのバッチおよび総ての条件で総ての不純物が極めて低レベルであることが示され、いずれの報告可能な量でなかった（＜０．１％）。

【０１３８】

その他、１バッチの生成物に対して光安定性試験（ＩＣＨ　Ｑ１Ｂ）も行った。アッセイの条件に従って、生成物に１２０万ルクスおよびＵＶ集積エネルギー２００ワット／m^2で照射を行った。以下のパラメーターを評価した：記述、ｐＨ、粘度、イブプロフェンの溶解、イブプロフェンのアッセイ（ＨＰＬＣ）、フェニレフリンＨＣｌのアッセイ（ＨＰＬＣ）、安息香酸ナトリウムのアッセイ（ＨＰＬＣ）、イブプロフェンの関連物質（ＨＰＬＣ）およびフェニレフリンＨＣｌの関連物質（ＨＰＬＣ）。生成物は、評価した条件で光に対して安定であることが判明し、従って、生成物はいずれも特別な条件を必要としない。

【０１３９】

最後に、３つの製造バッチで、以下のパラメーターを分析する使用時安定性試験を行った：外観、ｐＨ、粘度、イブプロフェンの溶解、イブプロフェンのアッセイ（ＨＰＬＣ）、フェニレフリンＨＣｌのアッセイ（ＨＰＬＣ）、安息香酸ナトリウムのアッセイ（ＨＰＬＣ）、イブプロフェンの関連物質（ＨＰＬＣ）、フェニレフリンＨＣｌの関連物質（ＨＰＬＣ）、微生物学的品質および抗微生物保存剤の有効性。使用中、生成物は４つの気象帯でその物理学的特性および／または定量／分解のいずれの損失もなく、少なくとも６か月間維持されると結論付けられた。

【０１４０】

実施例３：薬物動態比較試験

第Ｉ相、無作為化、非盲検、単回用量、一施設試験、空腹条件下、クロスオーバー計画

を、２期間、２配列、およびウォッシュアウト期間少なくとも３日で、１８～５５歳の２３名の健常な男性および女性ボランティアにて実施した。

【０１４１】

供試生成物は実施例１の組成物であり、４００ｍｇのイブプロフェンおよび１０ｍｇのフェニレフリンＨＣｌを含有する用量の単回投与（すなわち、１０ｍｌの組成物）で与えた。

【０１４２】

参照薬剤は、この場合にも４００ｍｇのイブプロフェンおよび１０ｍｇのフェニレフリンＨＣｌに相当する単回投与で与える２錠のＮｕｒｏｆｅｎ（登録商標）Ｄａｙ ＆ Ｎｉｇｈｔ Ｃｏｌｄ ＆ Ｆｕｌ ２００ｍｇ／５ｍｇ錠剤（ＵＫ、Ｒｅｃｋｉｔｔ Ｂｅｎｃｋｉｓｅｒ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）であった。

【０１４３】

実施例１の組成物および参照薬剤のイブプロフェン鏡像異性体のC_{max}およびAUCに見られた平均値を以下の表に示す。

【０１４４】

【表２】

パラメーター	R-イブプロフェン		S-イブプロフェン	
	実施例 1	参照値	実施例 1	参照値
C_{max} (ng/mL)	20464.84	18699.86	18021.21	15941.72
AUC_{0-t} (ng*h/mL	62578.29	60768.06	65366.45	61261.66

【０１４５】

イブプロフェンのT_{max}平均値は、実施例１の組成物では１．０時間、参照薬剤では２．０時間であった。

【０１４６】

フェニレフリンのT_{max}平均値は、実施例１の組成物では０．３３時間、参照薬剤では０．６７時間であった。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K 47/10 (2017.01)		A61K	47/10	
A61K 9/107(2006.01)		A61K	9/107	
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	29/00	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121

、ラ、グランハ、１、ファルマリダー、ソシエダッド、アノニマ

(72)発明者 ヌリア、サンツ、メネンデス
スペイン国マドリッド、アルコベンダス、ラ、グランハ、１、ファルマリダー、ソシエダッド、アノニマ
(72)発明者 ホセ、アンヘル、サンチェス、ガルシア
スペイン国マドリッド、アルコベンダス、ラ、グランハ、１、ファルマリダー、ソシエダッド、アノニマ
(72)発明者 ホセ、カルロス、イグレシアス、サンチェス
スペイン国マドリッド、アルコベンダス、ラ、グランハ、１、ファルマリダー、ソシエダッド、アノニマ
(72)発明者 ルイス、サンテ、セルナ
スペイン国マドリッド、アルコベンダス、ラ、グランハ、１、ファルマリダー、ソシエダッド、アノニマ

審査官 新熊 忠信

(56)参考文献
特開２００１－０１９６３８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１０－５１０３２０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５０８７６８（ＪＰ，Ａ）
特開２００９－２４２３８３（ＪＰ，Ａ）
特開平０３－０６３２１９（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－２８６６１５（ＪＰ，Ａ）
特開平０１－２５８６１８（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５４３７７７（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５３４３７２（ＪＰ，Ａ）
特開２０１７－０７８０８４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００５／１１５３５３（WO，Ａ１）
国際公開第２００８／００８９４４（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３３／４４
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｋ ９／００－ ９／７２
Ａ６１Ｐ ２９／００
Ａ６１Ｐ １／００
Ａ６１Ｐ １１／００
Ａ６１Ｐ ４３／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）