

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4990474号
(P4990474)

(45) 発行日 平成24年8月1日(2012.8.1)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/192
A 6 1 K 31/405	(2006.01)	A 6 1 K 31/405

請求項の数 19 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-522830 (P2002-522830)
(86) (22) 出願日	平成13年8月28日 (2001.8.28)
(65) 公表番号	特表2004-526664 (P2004-526664A)
(43) 公表日	平成16年9月2日 (2004.9.2)
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/026711
(87) 国際公開番号	W02002/017855
(87) 国際公開日	平成14年3月7日 (2002.3.7)
審査請求日	平成20年7月24日 (2008.7.24)
(31) 優先権主張番号	09/649, 947
(32) 優先日	平成12年8月29日 (2000.8.29)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	501477831
	アール.ピー. シューラー テクノロジーズ エルエルシー
	アメリカ合衆国・ネヴァダ・89706・カーソン・シティ・イースト・ジョン・ストリート・502・シーエスシー・サービス・オブ・ネヴァダ・インコーポレーテッド内
(74) 代理人	100064908
	弁理士 志賀 正武
(74) 代理人	100108578
	弁理士 高橋 詔男
(74) 代理人	100089037
	弁理士 渡邊 隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 軟ゼラチン配合物とともに使用される薬学的組成物の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

投薬ユニット物に対する充填物組成物の粘度に対応して薬学的有効成分の濃度を増大させるための方法であって、

- a) 薬学的有効成分の第1の部分、充填物組成物において使用されるポリエチレングリコールの実質的には全量と配合して、最初の懸濁物を形成させる工程；
- b) 前記懸濁物を混合する工程；
- c) 水酸化物イオン供給源の第1部分を懸濁物に加える工程；
- d) 溶液に溶解するまで成分を混合する工程；
- e) 薬学的有効成分の第2部分を溶液に加えて、別の懸濁物を形成させる工程；
- f) 前記懸濁物を混合する工程；
- g) 水酸化物イオン供給源の第2部分を懸濁物に加える工程；および
- h) 溶液に溶解するまで成分を混合する工程

を含み、薬学的有効成分の前記第1の部分および第2の部分ならびに水酸化物イオン供給源の前記第1の部分および第2の部分は、各々が、得られる充填物組成物において使用される各成分の全量未満であり、

前記薬学的有効成分が酸性の薬学的化合物であり、前記水酸化物イオン供給源が、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムおよびそれらの混合物からなる群から選択される、方法

【請求項2】

投薬ユニット物が軟ゼラチンカプセルを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

薬学的有効成分が、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

薬学的有効成分がイブプロフェンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

薬学的有効成分が、得られる組成物において、少なくとも 1 : 2 の薬学的有効成分対充填物組成物全量の重量比で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

薬学的有効成分が、得られる組成物において、5 : 9 の薬学的有効成分対充填物組成物全体の重量比で存在する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

ポリエチレングリコールが 4 0 0 ダルトン ~ 7 0 0 ダルトンの間の平均分子量を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

ポリエチレングリコールが、得られる組成物において、1 : 3 のポリエチレングリコール対充填物全量の割合で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記水酸化物イオン供給源が水酸化カリウムである、請求項 1 から 8 のいずれか一項 に記載の方法。

【請求項 10】

水酸化カリウムが、得られる組成物において、充填物組成物全体の 5 . 5 重量%未満で存在する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

薬学的有効成分がプロセスの間、少なくとも 3 つの部分で増量的に加えられ、それぞれの部分が、得られる充填物組成物において使用される薬学的有効成分の全量未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

薬学的有効成分の第 1 の部分および第 2 の部分の 1 つが、加えられる薬学的有効成分全体の 9 0 重量%未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

薬学的有効成分の第 1 の部分および第 2 の部分の各々が、加えられる薬学的有効成分全体の 5 0 重量%である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 14】

水酸化物イオン供給源がプロセスの間、少なくとも 3 つの部分で増量的に加えられ、各部分が、得られる組成物において使用される水酸化物イオンの全量未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

水酸化物イオン供給源の第 1 の部分および第 2 の部分の 1 つが、加えられる水酸化物イオン供給源の全量の 9 0 重量%未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

水酸化物イオン供給源の第 1 の部分および第 2 の部分の 1 つが、加えられる水酸化物イオン供給源の全量の重量比で 2 / 3 である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 17】

請求項 1 に記載される方法によって製造される充填物組成物を含む軟ゼラチンカプセル。

【請求項 18】

薬学的有効成分が、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンからなる群から選択される、請求項 1 7 に記載の軟ゼラチンカプセル。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

薬学的有効成分がイブプロフェンである、請求項 1 8 に記載の軟ゼラチンカプセル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願)

本出願は、米国特許出願第09/649,947号(2000年8月29日出願)の優先権を主張する。

【0002】

【発明の属する技術分野】

本明細書中に開示される本発明は経口用の薬学的配合物の分野に関する。具体的には、本発明は、軟ゼラチン配合物において使用される薬学的組成物の改善された調製方法に関する。本発明の方法により、所定量の有効成分をより小さい投薬形態物に入れることが可能になる。

10

【0003】

【従来の技術】

様々な充填された一体型軟ゲルが広く知られており、長年、様々な目的のために使用されている。軟ゲルは、従来の入れ子式の二体型硬殻カプセルとは異なる性質を有するので、軟ゲルは液状の充填物を保持することができる。典型的には、軟ゲルは、ビタミンおよび薬学的組成物などの経口摂取可能な物質を液状のビヒクルまたはキャリアに含有するために使用される。

【0004】

一般に、必ずしもすべての液体が、軟ゲルに含ませるためのビヒクルまたはキャリアとして好適ではない。例えば、水、プロピレングリコール、グリセリン、低分子量のアルコール、ケトン、酸、アミンおよびエステルは、ゲルと相互反応するので、単独で軟ゲルにおけるキャリアとして使用することができず、そして存在する場合には、比較的少量で存在し得るにすぎない。

20

【0005】

軟ゲルに関連する別の制限は、薬学的有効成分の単用量を、許容され得る充填容量で溶液に取り込む能力である。多くの場合、薬学的有効成分を、所望の投薬量を送達し、そして経済的に適切であり、そして患者による摂取に快適である軟ゲルを製造するために十分に少ない溶媒量に溶解することは困難である。有効成分または軟ゲル外被自身のいずれとも著しく相互作用しない薬学的有効成分用の溶媒系を開発することは困難な技術であると示されてきた。

30

【0006】

ある種のタイプの薬物は、その化学的性質により、軟ゲルの投薬形態物に対する特別な溶媒系を開発することが余儀なくされている。Yuらのオーストラリア国特許出願第81573/87号には、酸性の薬学的薬剤および溶媒系を含む、軟ゲルを充填するために好適な薬学的配合物が開示される。この場合、溶媒系は、10重量%~80重量%のポリエチレングリコール、1重量%~20重量%の水および水酸化イオン種を含む。この溶媒系は、薬学的薬剤(例えば、イブプロフェン)を軟ゼラチンカプセルにおける使用のために十分な濃度で溶解する。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

40

全体的な充填容量の増大を必要とすることなく(したがって、投薬形態物の全体的なサイズを増大させることなく)、および/またはゼラチン外被の崩壊を増大させることなく、軟ゼラチン投薬形態物および/またはユニット物における有効成分の濃度を増大させることは、この分野では達成することが困難であると示されてきた。また、作業可能な粘度をそのようなプロセス中に維持することも未解決である。したがって、製造がより経済的であり、かつ患者の快適さを増大させる方法で薬学的配合物を製造する改善された方法が製薬業界では求められている。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明は、本明細書中において、軟ゼラチン投薬ユニットにおける薬学的有効成分の濃度

50

を増大させることができ、それにより、低下した総充填量の使用を可能にするか、あるいは投薬ユニット物または投薬形態物あたりの有効成分のより高濃度の使用を可能にする方法を提供する。さらに、本発明の方法を使用したときには、充填物成分とゼラチン外被との望ましくない相互作用を低下させることができるか、またはそのような相互作用を完全に避けることができる。

【0009】

本発明による方法は、軟ゼラチン投薬ユニット物において使用される充填物の粘度に対応して薬学的有効成分の達成可能な濃度を増大させる。この方法は、薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源をポリエチレングリコールに徐々に増大させながら加えることを含む。

10

【0010】

したがって、投薬ユニット物に対する充填物組成物の粘度に対応して薬学的有効成分の濃度を増大させる方法が開示される。この方法は、a)薬学的有効成分の第1の部分を、充填物組成物において使用されるポリエチレングリコールの実質的には全量と配合して、最初の懸濁物を形成させる工程;b)前記懸濁物を混合する工程;c)水酸化物イオン供給源の第1の部分を懸濁物に加える工程;d)作業可能な粘度を得るために十分な程度に溶解するまで成分を混合する工程;e)薬学的有効成分の第2の部分を溶液に加えて、別の懸濁物を形成させる工程;f)懸濁物を混合する工程;g)水酸化物イオン供給源の第2の部分を懸濁物に加える工程;およびh)溶液に溶解するまで成分を混合する工程を含み、この場合、薬学的有効成分の前記第1の部分および第2の部分ならびに水酸化物イオン供給源の前記第1の部分および第2の部分はそれぞれが、得られる充填物組成物において使用されるそれぞれの成分の全量未満である。得られる充填物組成物は、軟ゼラチンカプセルを調製する際に特に好適な溶媒系に薬学的有効成分を含有し、そして総充填量を増大させることなく、したがって投薬ユニット物のサイズを増大させることなく、より大きい用量の有効成分を投与することを可能にする。あるいは、得られる充填物組成物は、薬学的有効成分の増大した濃度が投薬ユニット物サイズについて使用されることを可能にする。

20

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明において使用される好適な薬学的有効成分には、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンなどの酸性の化合物が含まれるが、これらに限定されない。好ましい薬学的有効成分はイブプロフェンである。

30

【0012】

本発明に従って調製される溶媒系はポリエチレングリコール(PEG)および水酸化物イオン供給源を含む。本発明に従って使用され得るポリエチレングリコールには、約200ダルトンから約100,000ダルトンの分子量範囲を有するもの、好ましくは約400ダルトンから約700ダルトンの範囲の分子量範囲を有するものが含まれる。本発明において使用される好適な水酸化物イオン供給源には、水酸化ナトリウム(NaOH)および水酸化カリウム(KOH)が含まれ、より好ましくは水酸化カリウムが含まれる。

【0013】

本発明の方法によれば、薬学的有効成分の第1の部分がポリエチレングリコールと配合され、ともに混合されて、第1の懸濁物を形成する。その後、水酸化物イオン供給源の第1の部分が加えられ、そして成分が、作業可能な粘度を得るために十分な程度に混合される。薬学的有効成分の第2の部分が加えられ、混合されて、第2の懸濁物を形成し、そして水酸化物イオン供給源の第2の部分がこの懸濁物に加えられ、溶液を形成する。薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源の第1の部分および第2の部分は、それぞれ一緒になって、液状の充填物組成物を調製するために使用されるそれぞれの成分の全量を構成する。

40

【0014】

さらなる実施形態において、本発明の方法は、薬学的有効成分を加えるさらなる工程および水酸化物イオン供給源を加えるさらなる工程を含むことができる。したがって、薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源のそれぞれの3つ以上の部分を本発明の方法におい

50

て使用することができる。

【0015】

本発明はまた、本発明の方法に従って調製された充填物組成物を含む軟ゼラチンカプセルを提供する。

【0016】

本発明はさらに、

a) 充填物組成物全体の少なくとも50重量%(好ましくは、約55重量%)の濃度を有する酸性の薬学的有効成分、

b) ポリエチレングリコール、および

c) 充填物組成物全体の約5.5重量%以下の濃度を有する水酸化物イオン供給源を含むゼラチンカプセル用の充填物組成物を提供する。

10

【0017】

液状の充填物組成物を本発明の方法に従って調製することにより、所定の粘度に対する溶媒系における薬学的有効成分の達成可能な濃度が大きくなる。本発明の利点の1つは、薬学的有効成分以外の充填物組成物用の成分がより少量で使用され得るということである。例えば、同じ量の有効成分に対して必要なポリエチレングリコールは、より少量である。したがって、薬学的有効成分の同じ投薬量を、以前の技術と比較したとき、より少ない総充填量を使用して達成することができる。本発明は、製造方法をより経済的にするために使用することができ、そして処置のために必要とされる投薬ユニット物のカプセルサイズおよび数を減らすことによって患者の快適性を改善する。

20

【0018】

本発明の別の利点は、本発明の方法は水酸化物イオン供給源のより少ない全量を伴うので、軟ゼラチン物質の水酸化物イオンによる分解の可能性が著しく低下するというのである。したがって、製造物の貯蔵性能および有効期間が改善される。

【0019】

(発明の詳細な説明)

本明細書中で使用される用語「軟ゼラチン投薬ユニット物」は、ゼラチン外被またはゼラチン様外被が用いられる任意の投薬ユニット物および/または形態物を包含することが意図される。多数の外被材料が軟カプセルについて提案されており、これには、ゴム、カラギーナン、ヒドロキシプロピル化デンプン、セルロースなどが含まれる。本明細書中で使用される用語「軟ゼラチン投薬ユニット物」は、哺乳動物ゼラチン、サカナゼラチン、ゴム、グアル、カラギーナン、修飾デンプンなどから構成される投薬形態物を意味する。

30

【0020】

用語「充填物」および用語「充填物組成物」は、最も外側の部分の内部に包まれるか、またはそうでなければ、最も外側の部分の内部に含有される投薬ユニット物(例えば、ピル、カプセルなど)のそのような部分を記載することが意味される。軟ゼラチン投薬ユニット物に関連して使用されるとき、これらの用語は、ゼラチンによる閉じ込めの内部に包まれる組成物を示す。

【0021】

本明細書中で使用される表現「作業可能な粘度」は、本発明の方法のときに成分を配合するために必要な物理的攪拌において、実質的および/もしくは不都合な抵抗がないこと、または必要とされる作業の増大がないことを示す。

40

【0022】

本発明の方法の一般的な工程は、処理のときに有効成分に関して溶媒系において成分をバランスさせ、それにより、充填物の粘度に対応して薬学的有効成分のより大きい濃度を達成するために、薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源をポリエチレングリコールに徐々に増大させながら加えることを含む。この方法の第1の工程において、薬学的有効成分の第1の部分が、充填物組成物において使用されるポリエチレングリコールの全量またはポリエチレングリコールの実質的には全量と配合され、混合されて、最初の懸濁物を形成する。続いて、水酸化物イオン供給源の第1の部分が懸濁物に加えられ、そして作業可

50

能な粘度を得るために十分な程度に溶解するまで成分が混合される。この混合物に、薬学的有効成分の第2の部分が加えられ、混合される。その後、水酸化物イオン供給源の第2の部分が加えられ、そして生じる液状の充填剤組成物が得られるまで成分が溶解される。

【0023】

薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源の全量をそれぞれ、記載されるように交換可能な様式で徐々に増大させながら加えることにより、有効成分と充填物の粘度との間の相互作用をバランスさせる有効成分用の溶媒系が、過度に大きい粘度を生じさせることなく充填物の総容量について有効成分のより大きい濃度に順応するような方法で得られる。そうでなければ、この系におけるそのような高濃度の薬学的有効成分の調製物は、粘度が非常に大きく、通常の装置を使用したときに商業的および/または実用的な規模で攪拌することができない懸濁物をもたらす。その結果として、この懸濁物は、水酸化物成分の添加ができない。当業者は、均質な混合物が薬学的分野では重要であること、そして十分な混合または攪拌が、ゼラチンカプセルなどにカプセル化するために好適な均質な混合物を達成するためには必要であることを理解する。

10

【0024】

プロセスの間のそれぞれの際に加えられる薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源の相対的な量ならびにそれぞれの成分に対する添加工程の数は、作業可能な粘度が、プロセスの間中維持されるならば変化させることができる。有効成分は、加えられる有効成分の全量(100%)の約10%から約90%までの範囲で、総有効成分に見合った量で加えることができる。同様に、水酸化物イオン供給源のそれぞれの添加は、加えられる総水酸化物イオン供給源の約10%から約90%までの範囲の量であり得る。プロセスの間に加えられるそれぞれの成分の量は同一である必要はない。したがって、作業可能な粘度がプロセスの間中維持されるならば、成分繰り返しの回数および量の様々な組合せが本発明に従って可能である。加えられる成分のそれぞれの部分の量は、有効成分の化学的性質、成分間の相互作用、およびプロセスにおいて用いられる反応パラメーターに従って変化する。

20

【0025】

「2段階添加」法の実施形態では、例えば、それぞれの各添加工程において有効成分の半量を添加することができ、その後、水酸化物イオン供給源の半量を添加することができる。あるいは、有効成分の半量を添加し、その後、水酸化物イオン供給源の1/3を添加し、続いて有効成分の半量および水酸化物イオン供給源の残る2/3を添加することができる。プロセスは、3回以上の添加工程もまた、それぞれの各成分について使用することができる。

30

【0026】

本発明において有用な薬学的有効成分には、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンなどの酸性の化合物が含まれる。好ましい薬学的有効成分はイブプロフェンである。

【0027】

本発明において使用される水酸化物イオン供給源は、一般に、充填物組成物量全体の約5.5%以下の量で存在する。これは、ゼラチン外被の分解が、約5.5%を越える水酸化物含有量では起こりやすくなるからである。好適な水酸化物イオン供給源には、水酸化カリウムおよび水酸化ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。好ましい水酸化物イオン供給源は水酸化カリウムである。本発明における使用には、水酸化カリウムの50%水溶液が最も好ましい。水酸化カリウムは、酸性の薬学的成分の安定性を水酸化ナトリウムよりも大きく高め、そしてより低い温度において広範囲の濃度で沈殿を生じさせる可能性がほとんどないので、水酸化物イオン供給源として好ましい。

40

【0028】

本発明の方法において使用される最初の懸濁物は、典型的には、充填物組成物のために使用されるポリエチレングリコールの全量を含有する。本発明に従って使用され得るポリエチレングリコール(PEG)には、約200ダルトンから約100,000ダルトンまでの分子量範囲を有するものが含まれ、好ましくは約400ダルトンから約700ダルトンまでの範囲の分子量範

50

圏を有するものが含まれる。

【0029】

代替の実施形態において、ポリエチレングリコール誘導体を本発明に従って使用することができる。好適なポリエチレングリコール誘導体には、アルコールのポリエチレングリコールエーテル、およびポリエチレングリコールの共重合体が含まれるが、これらに限定されない。アルコールのポリエチレングリコールエーテルの一例が、テトラヒドロフルフリルアルコールのポリエチレングリコールエーテルであるテトラグリコールである。

【0030】

代替の実施形態において、他の溶媒系を本発明に従って使用することができる。例えば、好適な溶媒系には、Makinoらの米国特許第5,912,011号およびMortonらの米国特許第5,376,688号に記載される溶媒系が含まれる(それらは全内容が参考として本明細書中に組み込まれる)。

【0031】

活性な薬学的成分のポリエチレングリコールにおける溶解性を高める付加的成分もまた、そのような成分が、所望する粘度を保つために十分な量でのみ存在し、そしてゼラチンカプセルを分解しないならば使用することができる。付加的成分の例には、グリセリン、プロピレングリコールおよびポリビニルピロリドンおよびそれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。使用されるさらなる成分(1つまたは複数)の量および組合せは、この方法において使用されるそれ以外の成分の化学的性質に従って変化する。

【0032】

従来の添加剤もまた本発明の方法と一緒に使用することができ、これには、保存剤、安定化剤、湿潤化剤、着色剤などが含まれるが、これらに限定されない。

【0033】

本発明の方法に従って適用されるような薬学的有効成分とポリエチレングリコール/水酸化カリウム溶媒系との化学的相互作用が実質的に最適化され、これにより、PEG/KOH溶媒系の所定の粘度に対応して有効成分のより大きい濃度の可能性がもたらされる。本発明の方法を通して、各段階における組成物の粘度は、増大させながら部分に分けて個々に添加されることと組み合わせ、各成分相互の化学的性質に基づいて制御される。

【0034】

【実施例】

実施例1

イブプロフェンを含有する充填物組成物の調製方法の比較

軟ゼラチンカプセルにおける使用に好適な2つの薬学的組成物を2つの異なる方法に従って調製した。1つの方法は、以前から知られている方法(方法1)に従って行われたが、別の方法は本発明に従って行われた(方法2)。両方の方法で、イブプロフェンを薬学的有効成分として含有する、軟ゼラチンカプセルにおける使用に好適な組成物を調製した(それぞれ、配合1および配合2)。

【0035】

方法1は下記のように行われた:

【0036】

最初に、20.4kgのPEG600を、加熱された混合容器に加え、35 以下の温度が得られるまで攪拌した。混合容器内のPEG600に19.6kgのイブプロフェンを加えた。この組合せ物を混合して、スラリーを形成した。続いて、溶液の温度を50 未満で維持しながら、5.0kgのKOH溶液(50重量%のKOH/50重量%の水)をスラリーにゆっくり加えて、透明な溶液を形成した。45kgの総バッチサイズを調製した。

【0037】

方法2は下記のように本発明に従って行われた:

【0038】

最初に、15.0kgのPEG600を、加熱された混合容器に加え、35 以下の温度に達するまで攪拌した。使用されるイブプロフェンの全量の半量(12.5kg)を容器内のPEG600に加え、そし

10

20

30

40

50

てこの組合せ物を混合して、スラリーを形成した。50 未満の温度を維持しながら、KOH 溶液(50重量%のKOH/50重量%の水)の全量の1/3(1.7kg)を容器に加えた。残る半量(12.5kg)のイブプロフェンを混合物に加え、混合して、スラリーを形成した。温度を50 未満で維持しながら、残る2/3(3.3kg)のKOH溶液を加えて、透明な溶液を形成した。総バッチサイズは45kgであった。

【0039】

(方法2の低下した充填物組成物において見出されるように)イブプロフェンの全量(25kg)がPEG600に加えられたとき、得られた懸濁物が操作できないほど濃厚で、粘度が大きい混合物がもたらされることが別の実験で認められた。

【0040】

方法1および方法2で使用された各成分の量ならびに有効成分(イブプロフェン)の得られた濃度は下記にまとめられる：

【0041】

【表1】

表1

調製されたイブプロフェン充填物組成物の比較

成分	方法1	方法2
イブプロフェン	19.6 kg	25.0 kg
PEG 600	20.4 kg	15.0 kg
KOH	5.0 kg	5.0 kg
合計	45.0 kg	45.0 kg
イブプロフェン濃度	43.5%	55.6%

【0042】

表1における得られた結果から理解され得るように、イブプロフェンの著しくより高濃度、すなわち、45.0kgの同じ総充填物量について比較したときの12.1%の増大が、本発明に従って充填物組成物を調製したときに得られた。さらに、イブプロフェン対充填物全体の重量比(0.556、すなわち、5:9)が、本発明による方法を使用して得られた。対照的に、先行技術の方法は、0.435のイブプロフェン対充填物全体の重量比をもたらした。

【0043】

(産業上の利用可能性)

本発明の方法が軟ゼラチン投薬ユニット物の製造において使用されたとき、イブプロフェンなどの薬学的有効成分の可溶化を著しく増大させることができ、それにより、用いられる所定の投薬量に対する充填量をより少なくすることが可能になる。したがって、より小さいカプセルサイズまたはより少量のカプセルを製造する必要があり、それにより、より経済的な製造が可能になり、そして患者の快適性および服用遵守が改善される。

【0044】

すべての特許、特許出願および刊行物の完全な開示は、それぞれが個々に参考として組み込まれているかのように参考として本明細書中に組み込まれる。本発明は、様々な具体的かつ好ましい実施形態および技術に関して記載されている。しかし、妥当な様々な変化および改変が、請求項によって規定される本発明の精神または範囲のいずれから逸脱することなく、前記の開示から可能であることを理解しなければならない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02

(74)代理人 100101465

弁理士 青山 正和

(74)代理人 100094400

弁理士 鈴木 三義

(74)代理人 100107836

弁理士 西 和哉

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72)発明者 スティーブン・チャールズ・ティンダル

イギリス・スウィンドウ・SN34・1PL・レイクサイド・マルボロー・ロード・95

(72)発明者 クリストファー・クライヴ・ウェブスター

イギリス・ウィルトシャー・SN15・3XW・チップペンハム・セント・マーガレッツ・ガーデンズ・9

(72)発明者 ジョセフィン・クリスティーン・フェルディナンド

イギリス・ウィルトシャー・SN15・3XW・チップペンハム・モンクトン・パーク・リサム・クローズ・16

(72)発明者 ジャクリーン・キャロル・ルイス

イギリス・EX8・1AT・エックスマウス・セント・アンドリュース・ロード・108・フラット・2

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特公平07-116021(JP, B2)

特表平08-507494(JP, A)

国際公開第98/038987(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/00-9/72,

A61K31/00-31/80,

A61K45/00-45/08,

A61K47/00-47/48,

A61P1/00-43/00