

(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2009-512699  
(P2009-512699A)

(43) 公表日 平成21年3月26日(2009.3.26)

(51) Int.Cl.

**A61K 47/14 (2006.01)**  
**A61K 47/34 (2006.01)**  
**A61K 47/38 (2006.01)**  
**A61K 9/48 (2006.01)**  
**A61K 47/22 (2006.01)**

F 1

A 61 K 47/14  
A 61 K 47/34  
A 61 K 47/38  
A 61 K 9/48  
A 61 K 47/22

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6  
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-536688 (P2008-536688)  
(86) (22) 出願日 平成18年10月11日 (2006.10.11)  
(85) 翻訳文提出日 平成20年4月22日 (2008.4.22)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2006/039761  
(87) 國際公開番号 WO2007/050294  
(87) 國際公開日 平成19年5月3日 (2007.5.3)  
(31) 優先権主張番号 11/257,432  
(32) 優先日 平成17年10月24日 (2005.10.24)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

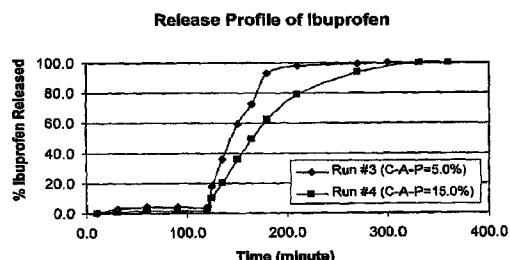
(71) 出願人 594055158  
イーストマン ケミカル カンパニー  
アメリカ合衆国 37662 テネシー州  
キングスポート ウイルコックス ドラ  
イブ サウス 200  
(74) 代理人 100099759  
弁理士 青木 篤  
(74) 代理人 100077517  
弁理士 石田 敬  
(74) 代理人 100087413  
弁理士 古賀 哲次  
(74) 代理人 100102990  
弁理士 小林 良博  
(74) 代理人 100128495  
弁理士 出野 知

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】遅延放出とその後の持続放出の腸溶性を有する液体剤形

## (57) 【要約】

液体剤形中に配合された腸溶性ポリマーを含む医薬製剤及び方法。この製剤及び方法は、費用のかかる錠剤化又は被覆プロセスを必要とせずに、遅延放出及びその後の持続放出の腸溶性を提供する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(1) 投与した時に治療効果をもたらすのに充分な量の、非ステロイド系抗炎症薬のような、腸溶保護が望まれる医薬活性物質；

(2) 医薬製剤の総重量に基づき、5～15重量%の濃度のセルロースアセテートフタレート(C-A-P)；

(3) ポリエチレングリコール(分子量200～600)及び/又はプロピレンカーボネートを含む溶剤(ここでポリエチレングリコールの濃度は、剤形の総重量に基づき、50～80重量%であり、プロピレンカーボネートの濃度は、剤形の総重量に基づき、0～15重量%である)；並びに

(4) C-A-P重量の0～30%の濃度のトリアセチン

の混合物を含んでなる、カプセル封入された液体剤形の経口投与用医薬製剤。

## 【請求項 2】

投与した時に、前記活性物質が、pHが3.5又はそれ以下の媒体中で前記活性物質の5%又はそれ以下が放出されるような遅延放出とpHが5.0又はそれ以上の媒体中で2時間超又はそれ以上の時間で前記活性物質が完全に放出されるようなその後の持続放出を受ける請求項1に記載の医薬製剤。

## 【請求項 3】

前記ポリエチレングリコールが400の平均分子量を有する請求項1に記載の医薬製剤。

## 【請求項 4】

得られた混合物が400～25,500cpsの範囲の粘度を有する請求項1に記載の医薬製剤。

## 【請求項 5】

前記活性物質を前記溶剤と混合して混合物を生成させ、前記溶剤混合物中にC-A-Pを組み入れ、そしてC-A-Pが溶解した時点で、前記溶剤混合物にトリアセチンを添加することを含んでなる請求項1に記載の医薬製剤の製造方法。

## 【請求項 6】

C-A-Pを前記溶剤と混合して混合物を生成させ、前記活性物質を前記溶剤混合物中に組み入れ、そして前記活性物質が溶解した時点で、前記溶剤混合物にトリアセチンを添加することを含んでなる請求項1に記載の医薬製剤の製造方法。

## 【請求項 7】

投与した時に治療効果をもたらすのに充分な量の医薬活性物質；

剤形の総重量に基づき、20～98重量%の濃度の、アセトン、酢酸エチル、エチルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール(分子量200～2000)又はプロピレンカーボネートのうちの1種又はそれ以上を含む溶剤；

剤形の総重量に基づき、2～80重量%の濃度の、セルロースポリマー誘導体、ビニルポリマー誘導体又はアクリルポリマー誘導体のうちの1種又はそれ以上を含む腸溶性ポリマー；並びに

腸溶性ポリマー重量の0～30%の濃度の、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、アジピン酸エステル、酒石酸エステル、セバシン酸エステル、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセリン酸エステル、安息香酸エステル又はミリスチン酸エステルのうちの1種又はそれ以上を含む可塑剤の混合物を含んでなり、投与した時にpHが3.5又はそれ以下の媒体中で前記活性物質の5%又はそれ以下が放出される経口剤形。

## 【請求項 8】

得られる組成物が経口投与及び医薬カプセル内への封入に適した液体である請求項7に記載の経口剤形。

## 【請求項 9】

投与した時に、前記活性物質がpHが5.0又はそれ以上の媒体中において2時間超又はそれ以上の時間で完全に放出される請求項7に記載の経口剤形。

10

20

30

40

50

**【請求項 10】**

前記活性物質の放出プロフィールが前記組成物中の成分の濃度の調整によって変更可能な請求項 7 に記載の経口剤形。

**【請求項 11】**

前記医薬活性物質が鎮痛薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗細菌薬、抗ウイルス薬、抗凝血薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗癌薬、抗真菌薬、抗痛風薬、抗高血圧薬、抗マラリア薬、抗片頭痛薬、抗ムスカリン様作用薬、抗新生生物薬、勃起機能不全改善薬、免疫抑制薬、抗原虫薬、抗甲状腺薬、抗不安薬、鎮静薬、催眠薬、神経弛緩薬、

遮断薬、強心薬、コルチコステロイド、利尿薬、抗パーキンソン病薬、胃腸薬、ヒスタミン受容体拮抗薬、脂質調節薬、抗狭心症薬、c o x (シクロオキシゲナーゼ) - 2 阻害剤、抗酸化薬、ロイコトリエン阻害薬、マクロライド、筋肉弛緩薬、栄養剤、オピオイド鎮痛薬、プロテアーゼ阻害薬、性ホルモン、興奮薬、筋肉弛緩薬、抗骨粗鬆症薬、抗肥満薬、認知改善薬、抗尿失禁薬、栄養オイル、抗良性前立腺肥大薬、ホルモン、ステロイド、ステロイド拮抗薬、ビタミン、栄養サプリメント、必須脂肪酸又は非必須脂肪酸のうちの 1 種又はそれ以上である請求項 7 に記載の経口剤形。

10

**【請求項 12】**

前記ポリエチレングリコールが 200 ~ 600 の分子量を有する請求項 7 に記載に経口剤形。

**【請求項 13】**

前記ポリエチレングリコールがポリエチレングリコール 400 を含む請求項 7 に記載の経口剤形。

20

**【請求項 14】**

前記溶剤系がポリエチレングリコール（分子量 200 ~ 600）又はプロピレンカーボネートのうちの 1 種又はそれ以上である請求項 7 に記載の経口剤形。

**【請求項 15】**

前記溶剤系が 50 ~ 80 重量 % の濃度のポリエチレングリコール及び 0 ~ 15 重量 % の濃度のプロピレンカーボネートを含む請求項 14 に記載の経口剤形。

**【請求項 16】**

前記製剤中のプロピレンカーボネートの濃度が高いほど、前記活性物質の放出速度が遅い請求項 14 に記載の経口剤形。

30

**【請求項 17】**

腸溶性ポリマーが、セルロースアセテートフタレート (C - A - P)、セルロースアセテートトリメリテート (C - A - T)、セルロースアセテートスクシネット (C - A - S)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (H P M C P)、カルボキシメチルエチルセルロース (C M E C)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネット (H P M C A S)、ポリビニルアセートフタレート (P V A P)、メタクリル酸とメタクリル酸メチル若しくはアクリル酸エチルとのコポリマー又はメタクリル酸、メタクリレート及びアクリル酸エチルのターポリマーのうちの 1 種又はそれ以上である請求項 7 に記載の経口剤形。

**【請求項 18】**

前記腸溶性ポリマーがセルロースアセテートフタレート (C - A - P) である請求項 7 に記載の経口剤形。

40

**【請求項 19】**

前記腸溶性ポリマーの濃度が 5 ~ 50 重量 % である請求項 7 に記載の経口剤形。

**【請求項 20】**

前記腸溶性ポリマーの濃度が 10 ~ 30 重量 % である請求項 7 に記載の経口剤形。

**【請求項 21】**

前記配合物中の腸溶性ポリマーの濃度が高いほど、前記活性物質の放出速度が遅い請求項 7 に記載の経口剤形。

**【請求項 22】**

50

前記腸溶性ポリマーに、場合によっては、改質剤を添加する請求項 7 に記載の経口剤形。

**【請求項 2 3】**

前記可塑剤がフタル酸ジエチル、トリアセチン、アセチル化モノグリセリド、ブチルフタリルブチルグリコレート、クエン酸ジブチル又はクエン酸トリエチルのうちの 1 種又はそれ以上である請求項 7 に記載の経口剤形。

**【請求項 2 4】**

前記可塑剤がトリアセチンである請求項 7 に記載の経口剤形。

**【請求項 2 5】**

得られる混合物が 400 ~ 25, 500 c p の範囲の粘度を有する請求項 7 に記載の経口剤形。 10

**【請求項 2 6】**

前記活性物質を前記溶剤系と混合して混合物を生成させ、前記混合物中に前記腸溶性ポリマーを組み入れ、そして場合によっては、前記腸溶性ポリマーが溶解した時点で前記混合物に可塑剤を添加することを含んでなる請求項 7 に記載の経口剤形の製造方法。

**【請求項 2 7】**

投与した時に治療効果をもたらすのに充分な量の、腸溶保護が望まれる医薬活性物質； 前記剤形の総重量に基づき、5 ~ 50 重量 % の濃度の、セルロースアセテートフタレート (C - A - P)、セルロースアセテートトリメリテート (C - A - T)、セルロースアセテートスクシネート (C - A - S)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (H P M C P)、カルボキシメチルエチルセルロース (C M E C)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C A S)、ポリビニルアセテートフタレート (P V A P)、メタクリル酸とメタクリル酸メチル若しくはアクリル酸エチルとのコポリマー又はメタクリル酸、メタクリレート及びアクリル酸エチルのターポリマーのうちの 1 種又はそれ以上を含む腸溶性ポリマー；並びに

前記剤形の総重量に基づき、50 ~ 95 重量 % の濃度の、プロピレンカーボネート、ポリエレングリコール (分子量 200 ~ 600)、アセトン、酢酸エチル、エチルアルコール又はプロピレングリコールのうちの 1 種又はそれ以上を含む溶剤

の混合物を含んでなり、投与時に、p H が 3.5 又はそれ以下の媒体中で活性物質の 5 % 又はそれ以下が放出され且つその後に p H が 5.0 又はそれ以上の媒体中で 2 時間超又はそれ以上で活性物質が完全に放出される液体剤形。 30

**【請求項 2 8】**

フタル酸ジエチル、トリアセチン、アセチル化モノグリセリド、ブチルフタリルブチルグリコレート、クエン酸ジブチル又はクエン酸トリエチルのうちの 1 種又はそれ以上を含む可塑剤を、前記腸溶性ポリマーの重量に基づき、0 ~ 30 % の濃度で前記混合物に添加する請求項 7 に記載の医薬製剤。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、医薬製剤の分野に、より具体的には、遅延放出とその後の持続放出の腸溶性を有する液体剤形に関する。 40

**【背景技術】**

**【0002】**

腸溶性ポリマーは、水性媒体中で p H 依存性溶解度を示し、経口剤形の製造において錠剤及び粒子剤皮に一般に使用されている。腸溶性ポリマーは胃液への抵抗性を提供するが、腸液には易溶性である。よって、腸溶性ポリマーは、医薬製剤中の活性薬物成分が胃中で崩壊するのを防ぐが、剤形が小腸管に進んだ後は医薬活性成分を放出させることができる。従って、腸溶性剤皮に適当なポリマー材料は、典型的には 3.5 未満の値を有する低 p H 媒体には不溶であるが、5.0 より大きい値を有する、より高い p H の媒体には可溶である。

10

20

30

40

50

## 【0003】

腸溶保護は、1) 活性物質が胃内で胃液の影響を受ける；2) 活性物質が胃を刺激する；3) 活性物質を腸の特定の部位に送達する必要がある；4) 遅延放出の必要がある；又は5) 味のマスキングが必要である場合に望ましい。医薬剤形の被覆に現在使用されている腸溶性ポリマーには、セルロース、ビニル及びアクリル誘導体がある。

## 【0004】

腸溶性ポリマーを医薬用途に使用する技術は知られている。例えば非特許文献1、非特許文献2、特に非特許文献2の”The chemistry and applications of cellullosic polymers for enteric coatings of solid dosage forms”の章(Wuら)を参考されたい。更に、非特許文献3を参考されたい。10

## 【0005】

経口投与用の医薬組成物は、典型的には、固体剤形(例えば錠剤)又は液体製剤(例えば液剤又は懸濁剤)である。液体経口医薬組成物は、組成物を患者に投与できるように活性剤を溶解又は分散させるのに適当な溶剤又は担体系を必要とする。前述のように、腸溶保護を提供する従来の系は、最初は乾燥しているか又は固体状態の剤形である活性剤の送達を対象としている。腸溶保護された液体配合物又は胃内で持続的に保持されるであろうそのような配合物を提供する系はこれまでわずかしかなかった。典型的には、液体製剤の腸溶保護は、カプセルを腸溶性ポリマーで被覆することによって提供される(例えば特許文献1及び2を参考)。20

## 【0006】

特許文献3は、C-A-Pのような膜形成物質を含むアルカリ溶液中にゼラチンを溶解させることによって製造される腸溶性軟カプセル剤の製造を開示している。Bannerも、カプセルのシェルに腸溶保護が組み入られた、回転ダイカプセル封入技術を用いて製造された透明な軟ゲルカプセルを報告した(非特許文献4)。

## 【0007】

特許文献4は、初期液体担体系を含む、水及び胃液への溶解度の低い活性物質を含む医薬製剤を開示している。この担体系には、担体系の液滴の周囲に膜を形成するために、補助物質が添加されている。この膜形成は活性物質の遅延放出をもたらし、遅延作用型の薬物効果を生じる。しかし、この担体系においては、疎水性成分及び安定剤が必要である。30

## 【0008】

【特許文献1】米国特許第6,635,281号

【特許文献2】米国特許第6,120,803号

【特許文献3】特開昭59-193816(JP59193816)号公報

【特許文献4】米国特許第4,727,109号

【非特許文献1】”Polymers For Controlled Drug Delivery”(P.J.Tarcha編, CRS Press, 1991)の第3章, ”Polymers For Enteric Coating Applications”(G.Agyilirah及びG.S.Banker著)

【非特許文献2】”Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms”, 第2版, J.McGinity編(Marcel Dekker, NY, 1997)40

【非特許文献3】Drug Development and Industrial Pharmacy(26(8), 837-845, 2000)中のPalmierによる論文, ”Polymers with pH dependent solubility: Possibility of use in the formulation of gastroresistant and controlled-release matrix tablets”

【非特許文献4】Controlled Release Society annual meeting, 2004

10

20

30

40

50

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0009】

費用のかかる錠剤化又は被覆プロセスを必要としない、遅延放出及び／又は持続放出の腸溶性を有する液体剤形が当業界で必要とされている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

本発明は、(1)投与した時に治療効果をもたらすのに充分な量の、非ステロイド系抗炎症薬のような、腸溶保護が望まれる医薬活性物質；(2)医薬製剤の総重量に基づき、5～15重量%の濃度のセルロースアセテートフタレート(C-A-P)；(3)ポリエチレングリコール(分子量200～600)及び／又はプロピレンカーボネートを含む溶剤(ここでポリエチレングリコールの濃度は、医薬製剤の総重量に基づき50～80重量%であり、プロピレンカーボネートの濃度は、医薬製剤の総重量に基づき、0～15重量%である)；並びに(4)C-A-P重量の0～30%の濃度のトリアセチンの混合物を含んでなるカプセル封入された液体剤形の経口投与用医薬製剤に関する。 10

## 【0011】

本発明はまた、投与した時に治療効果をもたらすのに充分な量の医薬活性物質；剤形の総重量に基づき、20～98重量%の濃度の、アセトン、酢酸エチル、エチルアルコール、プロピレングリコール、分子量200～2000のポリエチレングリコール又はプロピレンカーボネートのうち1種又はそれ以上を含む溶剤；剤形の総重量に基づき、2～80重量%の濃度の、セルロースポリマー誘導体、ビニルポリマー誘導体又はアクリルポリマー誘導体のうち1種又はそれ以上を含む腸溶性ポリマー；並びに腸溶性ポリマー重量の0～30%の濃度の、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、アジピン酸エステル、酒石酸エステル、セバシン酸エステル、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセリン酸エステル(glyceroalte)、安息香酸エステル又はミリスチン酸エステルのうち1種又はそれ以上を含む可塑剤の混合物を含んでなり、投与した時にpH3.5又はそれ以下の媒体中で前記活性物質の5%又はそれ以下が放出される経口剤形に関する。 20

## 【0012】

本発明の別の態様は、投与した時に治療効果をもたらすのに充分な量の、腸溶保護が望ましい医薬活性物質；剤形の総重量に基づき、5～50重量%の濃度の、セルロースアセテートフタレート(C-A-P)、セルロースアセテートトリメリテート(C-A-T)、セルロースアセテートスクシネート(C-A-S)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)、ポリビニリアセテートフタレート(PVAP)、メタクリル酸とメタクリル酸メチル若しくはアクリル酸エチルとのコポリマー、又はメタクリル酸、メタクリレート及びアクリル酸エチルのターポリマーのうちの1種又はそれ以上を含む腸溶性ポリマー；並びに剤形の総重量に基づき、50～95重量%の濃度の、プロピレンカーボネート、分子量200～600のポリエチレングリコール、アセトン、酢酸エチル、エチルアルコール又はプロピレングリコールのうちの1種又はそれ以上を含む溶剤の混合物を含んでなり、投与した時に、pH3.5又はそれ以下の媒体中で活性物質の5%又はそれ以下が放出され且つその後にpH5.0又はそれ以上の媒体中で2時間超又はそれ以上で活性物質が完全に放出される液体剤形に関する。 30 40

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0013】

図1は、実験ラン#3及び#4からのイブプロフェンの放出プロフィールを示す。

## 【0014】

図2は、実験ラン#4及び#5からのイブプロフェンの放出プロフィールを示す。

## 【0015】

10

20

30

40

50

図3は、実験ラン#2及び#8からのイブプロフェンの放出プロフィールを示す。

【0016】

本発明は、本発明の好ましい実施態様についての以下の詳細な説明及び実施例を参照することによって更に容易に理解できる。

【0017】

本発明の製剤(preparations)及び組成物の開示及び説明の前に、本発明は特定の方法又は特定の配合物に限定せず、従って言うまでもなく、変化し得ることを理解されたい。また、本明細書中で使用する用語は個々の実施態様を説明することのみを目的とし、限定的なものではないことを理解されたい。

【0018】

本明細書中において、単数形の表現('a'、'an'及び'the')は、前後関係からそうでないことが明白に示されない限り、複数の指示対象を含む。

【0019】

定義

本発明を説明するのに使用する種々の用語の定義を以下に記載する。これらの定義は、特別な例において他に指示がある場合を除いて、本明細書全体にわたってその用語を使用する際に、その用語に適用する。

【0020】

本明細書中で使用する用語「混合物」は、液剤、分散剤又は懸濁剤を生じる2種又はそれ以上の物質の組合せを意味する。

【0021】

本明細書中で使用する用語「液剤(solution)」は、溶剤中に溶解された1種又はそれ以上の可溶性活性成分を含む液体製剤(liquid preparation)を意味する。

【0022】

本明細書中で使用する用語「分散剤」は、溶剤中に分散された微細活性成分を含む液体製剤を意味する。

【0023】

本明細書中で使用する用語「懸濁剤」は、溶剤中に懸濁された微細未溶解活性成分を含む液体製剤を意味する。

【0024】

本明細書中で使用する用語「医薬カプセル」は、水又は胃液には溶解する全てのカプセル剤、例えばゼラチン又は非ゼラチン種の硬カプセル又は軟カプセル(これらに限定するものではないが)を意味する。

【0025】

本明細書中で使用する用語「液体剤形(liquid dosage forms)」は、活性物質、又は場合によっては、腸溶性ポリマー若しくは溶剤のような、医薬として許容され得る成分と組合された活性物質の液体の形態の液剤、懸濁剤又は分散剤を意味する。

【0026】

本明細書中で使用する用語「遅延放出及びその後の持続放出」は、本発明の剤形に関して、活性物質がほとんど放出されずに投薬量が胃内にとどまるような遅延放出と、小腸に入った後は活性物質がゆっくりと放出されるようなその後の持続放出が存在することを意味する。

【0027】

本明細書中で使用する用語「放出プロフィール(release profile)」は、活性物質が放出される速度を意味する。

【0028】

本明細書中で使用する用語「経口投与」は、カプセル剤、液体懸濁剤又は経口強制栄養法(oral gavage)などによる投与を意味する。

【0029】

本明細書中で使用する「活性物質」は、何らかの薬理学的な、たいていの場合は有益な

10

20

30

40

50

作用をもたらす剤、薬物、化合物若しくは他の物質又はそれらの組成物及び混合物を意味する。特定の活性物質への言及は、適切な場合には、活性物質とその医薬として許容され得る塩を含むものとする。

#### 【0030】

本明細書中で使用する用語「治療有効量」は、目的とする薬理学的な、しばしば有益な効果を及ぼすのに必要な活性剤の量を意味する。

#### 【0031】

活性成分は剤形中に治療有効量で存在し；これらの量が経口投与時に目的の治療反応を生じる。治療有効量は当業者ならば容易に決定できる。このような量を決定する際には、当業界において知られるように、投与する活性成分、その活性成分のバイオアベイラビリティ特性、投与方式、患者の年齢及び体重並びに他の要因を考慮しなければならない。典型的には、活性成分は、剤形の総重量に基づき、0.1～80重量%を構成し、例えば、活性物質は2～75重量%又は5～50重量%を構成することができる。

10

#### 【0032】

本発明の剤形は、例えばヒト又は他の動物において有用である。使用環境は本発明に関しては体液環境であり、主に胃及び上部腸管又は小腸の体液環境を含む。治療プログラムの間に単一の剤形又はいくつかの剤形を患者に投与することが可能である。

#### 【0033】

本発明には種々の腸溶性ポリマーを使用できる。本発明に従って使用する場合には、腸溶性ポリマーは、費用のかかる被覆又は錠剤化プロセスを必要とせずに、腸溶被覆性のいくつかを実現できる医薬製剤及び方法を提供する。本発明者らは、以下に詳述するように、配合物に腸放出性を与えるためには、液体剤形中に配合する場合には特に、セルロースアセテートフタレート(C-A-P)のような腸溶性ポリマーが有用であることを見出した。

20

#### 【0034】

従って、本発明は、医薬活性物質、溶剤、腸溶性ポリマー及び、場合によっては、可塑剤を含む液体剤形の医薬製剤を提供する。

#### 【0035】

腸溶性ポリマーは、種々の方法によって、例えば(i)治療有効量の活性物質を溶剤と混合して混合物を生成させ、そして(ii)腸溶性ポリマーを混合物中に組み入れることによって、液体剤形中に配合できる。液体剤形は、また、本発明に従って、腸溶性ポリマーを溶剤中に溶解して混合物を生成させ、次いで活性物質を溶剤混合物中に組み入れることによっても製造できる。次いで、腸溶性ポリマーが溶解した時点で、混合物に可塑剤を添加することができる。得られた混合物の粘度は、選択した組成及び方法によって異なり、わずか400cpであることもできるが、25, 500cp又は更にはそれ以上の高粘度であることもできる。得られた混合物は経口投与及び医薬カプセル内への封入に適する。得られた混合物は経口で懸濁剤として又は経口強制栄養法によって投与できるであろう。

30

#### 【0036】

理論によって拘束するつもりはないが、本発明の液体剤形においては、腸溶性ポリマーは相転移剤(phase changer)として作用するようである。水又は胃液との接触時には、カプセルが溶解し、充填混合物中の腸溶性ポリマーが凝固し且つ活性物質を内部に閉じこめた又は保持した固体の塊を形成するようであり、従って、典型的には、少量の活性物質しか胃内で放出されないと推測されるであろう。例えば、放出される活性物質はわずか5%又は更にはそれ以下であろう。その後に腸管内のpHのような、より高いpHに暴露された時点で、腸溶性ポリマーは1層ずつ崩壊し始め、徐々に活性物質を放出する。典型的には、活性物質が完全に放出されるには2時間より多い時間が必要であろう。例えば、組成物中の成分の濃度によっては、活性成分が完全に放出されるには最大で7時間又はそれ以上が必要な場合がある。この場合もやはり、理論によって拘束するつもりはないが、遅延放出作用及その後の持続放出作用を実現できる。

40

50

## 【0037】

適当な腸溶性ポリマーとしては、典型的には3.5未満の値を有する低pH媒体に不溶であるが、5.0より大きい値を有する、より高いpHの媒体中に可溶であるポリマーが挙げられる。例えば、セルロース、ビニル及びアクリル誘導体が適当な腸溶性ポリマーである。腸溶性ポリマーの例としては、以下：セルロースアセテートフタレート（C-A-P）、セルロースアセテートトリメリテート（C-A-T）、セルロースアセテートスクシネート（C-A-S）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）、ポリビニルアセテートフタレート（PVA-P）、メタクリル酸とメタクリル酸メチル若しくはアクリル酸エチルとのコポリマー、又はメタクリル酸、メタクリレート及びアクリル酸エチルのターポリマーなどのうちの1種又はそれ以上が挙げられる。特に適当な腸溶性ポリマーはセルロースアセテートフタレート（C-A-P）である。10

## 【0038】

本発明の別の態様においては、場合によっては、改質剤を腸溶性ポリマーに添加して、活性物質の放出プロフィールを変えることができる。米国特許第4,077,407号は、腸溶性ポリマーとして有用な具体的なポリマー及び誘導体並びに腸溶剤皮用の改質剤を記載している。この特許の関連部分を引用することによって本明細書中に組み入れる。

## 【0039】

改質剤の例としては、以下：セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリニアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースアセテートプロピオネート及びセルロースアセテートブチレート、セルローストリニアシレート、セルローストリバレート、セルローストリラウレート、セルローストリパルミテート、セルローストリスクシネート、セルローストリヘプチレート、セルローストリカプリレート、セルローストリオクタノエート、セルローストリプロピオネート、ポリマーセルロースエステル及びコポリマーセルロースエステル、例えばモノ、ジ若しくはトリセルロースアクリレート、セルロースジエステル、例えばセルロースジアシレート、セルロースジスクシネート、セルロースジパルミテート、セルロースジオクタノエート、セルロースジカプリレート若しくはセルロースジペンタネート、又はアシル無水物若しくはアシル酸から製造されたエステル、例えばセルロースアセテートバレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースプロピオネートスクシネート、セルロースアセテートオクタノエート、セルロースバレートパルミテート、セルロースアセテートパルミテート若しくはセルロースアセテートヘプタノエートのうちの1種又はそれ以上が挙げられる。2030

## 【0040】

腸溶性ポリマー又は改質剤を含む腸溶性ポリマーの濃度は広範囲に変化でき、剤形の総重量に基づき、例えば2～80重量%又は5～50重量%又は10～30重量%であることができる。

## 【0041】

腸溶性ポリマーを溶解できる任意の溶剤又は溶剤混合物が本発明への使用に適当である。例えばアセトン、酢酸エチル、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、プロピレンカーボネート又はそれらの混合物が適当な溶剤である。特に適当な溶剤は、ポリエチレングリコール、プロピレンカーボネート及びそれらの混合物である。平均分子量が、例えば200～2000のポリエチレングリコールが適当である。特に適当なポリエチレングリコールは200～600の平均分子量を有する。しかし、典型的には、室温で液体でない又は分子量が600より大きいポリエチレングリコールの場合には、アセトン、酢酸エチル、エチルアルコール又は平均分子量200～600のポリエチレングリコールのような補助溶剤を使用して、比較的高分子量のポリエチレングリコールを予め溶解させることができる。溶剤又は溶剤混合物の濃度は広範囲に変化でき、剤形の総重量に基づき、例えば20～98重量%又は50～95重量%又は50～80重量%であることができる。適当な溶剤としては更に、溶剤混合物、例えばポリエチレングリコ4050

ール 400 とプロピレンカーボネートの混合物、例えば、濃度が例えば 50 ~ 80 重量 % のプロエチレングリコール 400 と濃度が 0 重量 % ~ 15 重量 % 以下のプロピレンカーボネートとの混合物が挙げられる。

#### 【0042】

本発明においては様々な医薬活性物質を使用できる。典型的には、腸溶保護が望まれる任意の医薬活性物質が適当であろう。よって、以下：鎮痛薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗細菌薬、抗ウィルス薬、抗凝血薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗癌薬、抗真菌薬、抗痛風薬、抗高血圧薬、抗マラリア薬、抗片頭痛薬、抗ムスカリン様作用薬、抗新生物薬、勃起機能不全改善薬、免疫抑制薬、抗原虫薬、抗甲状腺薬、抗不安薬、鎮静薬、催眠薬、神経弛緩薬、遮断薬、強心薬(cardiac inotropic agent)、コルチコステロイド、利尿薬、抗パーキンソン病薬、胃腸薬、ヒスタミン受容体拮抗薬、脂質調節薬、抗狭心症薬、cox(シクロオキシゲナーゼ)-2 阻害剤、抗酸化薬、ロイコトリエン阻害薬、マクロライド、筋肉弛緩薬、栄養剤、オピオイド鎮痛薬、プロテアーゼ阻害薬、性ホルモン、興奮薬、筋肉弛緩薬、抗骨粗鬆症薬、抗肥満薬、認知改善薬、抗尿失禁薬、栄養オイル、抗良性前立腺肥大薬(anti-benign prostate hypertrophy agent)、ホルモン、ステロイド、ステロイド拮抗薬、ビタミン、栄養サプリメント、必須脂肪酸又は非必須脂肪酸の任意の 1 種又はそれ以上が適当な医薬活性物質である。医薬活性物質は、投与時に治療効果をもたらすのに充分な任意の量で使用できる。よって、濃度は、選択した活性物質に応じて、剤形の総重量に基づき、わずか 0.1 重量 % から若しくは 1 重量 % から 50 重量 % まで若しくは更には 75 % 重量まで又はそれ以上であることができる。

10

20

30

40

50

#### 【0043】

本発明の別の態様においては、可塑剤を使用できる。理論によって拘束されるものではないが、可塑剤は固体塊への相転移(phase change)の間に腸溶性ポリマーの可撓性を増加させることができる。固体塊が形成された時に、可塑剤は固体塊内における亀裂又は他の欠陥の形成の形成を防ぐことができる。よって、活性物質は、得られた固体内により均一に閉じこめられ、それによって活性物質の放出プロフィールを改善できる。

#### 【0044】

可塑剤は、活性物質及び腸溶性ポリマーの両者が溶剤混合物内に溶解した後に、溶剤混合物に添加することができる。適当な可塑剤としては、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、アジピン酸エステル、酒石酸エステル、セバシン酸エステル、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセリン酸エステル(glyceroalte)、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル及びそれらの混合物が挙げられる。米国特許第 4,077,407 号は、腸溶性剤皮に適当な具体的な可塑剤を記載しており、この特許の関連部分を引用することによって本明細書中に組み入れる。

#### 【0045】

可塑剤の例としては、フタル酸ジアルキル；フタル酸ジシクロアルキル；フタル酸ジメチル、フタル酸ジプロピル、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、フタル酸ジイソプロピル、フタル酸ジアミル及びフタル酸ジカプリルに代表されるフタル酸ジアリール及び混合アルキル-アリールフタレート；リン酸アルキル及びアリール、例えばリン酸トリブチル、リン酸トリオクチル、リン酸トリクレジル、リン酸トリオクチル、リン酸トリクレジル及びリン酸トリフェニル；クエン酸アルキル及びクエン酸エステル、例えばクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル及びクエン酸アセチルトリエチル；アジピン酸アルキル、例えばアジピン酸ジオクチル、アジピン酸ジエチル及びアジピン酸ジ(2-メトキシエチル)；酒石酸ジアルキル、例えば酒石酸ジエチル及び酒石酸ジブチル；セバシン酸アルキル、例えばセバシン酸ジエチル、セバシン酸ジプロピル及びセバシン酸ジノニル；コハク酸アルキル、例えばコハク酸ジエチル及びコハク酸ジブチル；グリコール酸アルキル、グリセリン酸アルキル(alkyl glycerolate)、グリコールエステル及びグリセロールエステル、例えばグリセロールジアセテート、グリセロールトリニアセテート、グリセロールモノラクテートジアセテート、メチルフィタイルエチルグリコレート(methyl phthalyl ethyl glycolate)、ブチルフタリルブチルグリコレート、エチレングリコールジアセテート、エ

チレングリコールジブチレート、トリエチレングリコールジアセテート、トリエチレングリコールジブチレート又はトリエチレングリコールジプロピオネートが挙げられる。例えば、フタル酸ジエチル、トリアセチン、アセチル化モノグリセリド、ブチルフタリルブチルグリコレート、クエン酸トリブチル又はクエン酸トリエチルのうちの1種又はそれ以上を使用できるであろう。トリアセチンが特に適当であることがわかった。可塑剤の使用量は選択する腸溶性ポリマーに基づいて変化するであろう。一般に、可塑剤の濃度は腸溶性ポリマー重量の0～30%である。

#### 【実施例】

##### 【0046】

本発明は、以下の実施例を参照することによって更に理解し易くなるであろう。言うまでもなく、本発明が充分に開示されば、本発明の多くの他の形態は当業者に明らかになるであろう。従って、これらの実施例は、単に説明を目的として記載するのであって、本発明の範囲を限定するものと解してはならないことがわかるであろう。10

##### 【0047】

イブプロフェンは非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)であるので、以下の実施例では、イブプロフェン(DASTECH International, Harrison, NJ)をモデル活性物質として選択した。この研究において使用した配合物は更にC-  
A-P NFペレット(Eastman Chemical Company, King  
sport, TN)、トリアセチン(Eastman Chemical Company, Kingsport, TN)、PEG 400(Sigma-Aldrich, St  
Louis, Mo)及びプロピレンカーボネート(Sigma-Aldrich)を含んでいた。20

##### 【0048】

#### 以下に使用するカプセル充填混合物の製造

8ozのガラスジャー中に、記載した量のPEG 400及びプロピレンカーボネートを量り入れ、次いで室温において攪拌しながら、この溶剤に所望の量のイブプロフェンを徐々に添加した。イブプロフェンの溶解後、記載した量のC-A-Pを溶剤混合物に徐々に添加した。C-A-Pが溶解した時点で、次にトリアセチンを混合物に添加した。比較的透明な均質混合物が得られた。この混合物の粘度は400～25,500cpの範囲であった。次いで、この混合物を室温に保持して、混合物から気泡を脱気させた。脱気後、得られた混合物は、医薬カプセル内への封入に適当であろう。30

##### 【0049】

#### 以下に使用する軟カプセル剤の製造

この研究では、空気充填橿円六角ねじり軟カプセル剤(air-filled oval hex twist soft capsule)(Banner Pharmacaps, Chatsworth, CA)を用いた。カプセルのタブをねじり切り、小開口部を得た。前記で製造した混合物をカプセル中に充填するために、21ゲージの針(Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ)を装着した5mlシリンジ(Becton, Dickinson and Company)を用いた。ねじり切ったタブを水中で融解させてから、混合物の粘度を水及び熱によって調整することによって、充填したカプセルの開口部のシールを製造した。40

##### 【0050】

#### 溶解試験：

溶解装置(溶解システム2100A, DISTEK, North Brunswick, NJ)及び装置IIを用いるUSP試験法を使用して、pH 1.2及び6.8の緩衝液中におけるイブプロフェンの放出プロフィールを測定した。緩衝液は、USP 25/NF 20(USP, 2002)に記載された方法に従って製造した。pH 1.2の溶液は0.1N塩酸(Merck KGaA, Darmstadt, Germany)であり；pH 6.8の緩衝液は、0.1N塩酸と0.2Nリン酸三ナトリウム(tribasic sodium phosphate)(Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany)を350

対 1 (前者対後者) の比で用いて生成した。pH 6.8 の緩衝液の pH 値は、必要に応じて、2.0 N 水酸化ナトリウム溶液 (VWR, West Chester, PA) を用いて調整した。各配合物について、6 個の軟カプセル剤を前記方法に従って製造した。

#### 【0051】

溶解試験は 37 において実施し、ペドル速度 (peddle rate) を 50 rpm に設定した。カプセル剤を pH 1.2 の酸溶液 750 ml 中で 2 時間試験した。次いで、試験媒体を、0.2 N 炭酸三ナトリウム溶液 250 ml の添加によって pH 6.8 に変化させた。試験カプセルは、試験媒体の pH 变化の間中、試験容器中に保持し、高 pH 媒体中で配合物に応じて更に 2 ~ 7 時間試験した。C-A-P が全て溶解し且つ閉じこめられた活性物質が溶解した時点で、溶解試験を終了させた。1 ml のサンプルを経時的に取り出し、イブプロフェンの濃度を HPLC 法によって測定した。

10

#### 【0052】

pH 1.2 の溶液中には 1.8 ~ 7.0 % のイブプロフェンが放出されたことがわかった。pH 6.8 の緩衝液中には、イブプロフェンが配合物に応じて 2 ~ 7 時間以内に完全に放出された。一般に、配合物中の C-A-P が多いほど、イブプロフェンの放出が遅いことがわかった。

#### 【0053】

##### 実施例 1

イブプロフェン 30.00 g を、室温で攪拌しながら、PEG 400 132.01 g とプロピレンカーボネート 15.01 g の混合物中に溶解させた。イブプロフェンの溶解後、この混合物に C-A-P 20.00 g を徐々に添加した。C-A-P の溶解後、トリアセチン 3.00 g を添加した。充填混合物を脱気させてから、医薬カプセル中に封入した。

20

#### 【0054】

##### 実施例 2

一連の配合物を製造した。表 I は、実施した実験の配合物を記載している。

#### 【0055】

##### 【表 1】

30

表 I : 実施した実験

ラン	PEG 400 (g)	プロピレン カーボネート (g)	C-A-P (g)	トリアセチン (g)	イブプロフェン (g)
1	132.01	15.01	20.00	3.00	30.00
2	157.02	0.00	10.01	3.02	30.01
3	130.01	30.02	10.00	0.00	30.00
4	110.01	30.00	30.01	0.00	30.00
5	101.01	30.02	30.00	9.02	30.01
6	132.00	15.00	20.00	3.01	30.01
7	140.00	0.00	30.01	0.00	30.00
8	127.01	30.01	10.00	3.00	30.01
9	160.00	0.00	10.002	0.00	30.01
10	131.01	0.00	30.01	9.02	30.00
11	132.00	15.01	20.00	3.01	30.00

40

#### 【0056】

##### 実施例 3

50

充填混合物の粘度を、前記で製造した配合物（表Ⅰに記載）のそれぞれについて、ブルックフィールド粘度計（モデルDV-1+）を用いて測定した。粘度データを表Ⅱに示す。

【0057】

【表2】

表Ⅱ：充填混合物の粘度データ

ラン	スピンドル	速度 (RPM)	温度	容量	重量 (g)	粘度 (cp)
1	27	6.0	37°C	10.5	11.57	3,609
2	27	30.0	37°C	10.5	11.7	685.9
3	27	30.0	37°C	10.5	12.07	457.0
4	27	0.6	37°C	10.5	12.05	15,700
5	27	1.5	37°C	10.5	11.87	12,230
6	27	6.0	37°C	10.5	12.05	3,487
7	27	0.6	37°C	10.5	11.95	25,390
8	27	0.6	37°C	10.5	11.7	425.8
9	27	30.0	37°C	10.5	11.48	695.3
10	27	0.6	37°C	10.5	12.26	22,110
11	27	6.0	37°C	10.5	11.78	3,136

10

20

30

【0058】

#### 実施例4

11個の配合物について、溶解試験を実施した。試験はpH1.2の酸溶液中で2時間、次いでpH6.8の緩衝液中で配合物に応じて更に2~7時間実施した。固体C-A-Pが全て溶解したように見え且つ閉じ込められた活性物質が放出された時点で実験を終了させた。表Ⅲは溶解試験の結果を示す。

【0059】

【表3】

表III：溶解の結果

ラン#	C-A-P (g)	トリアセチン (g)	プロピレン カーボネート(g)	時間 (分)	放出された イブプロフェン(%)
1	20.00	3.00	15.01	10.0	0.0
				30.0	0.4
				60.0	1.4
				90.0	2.6
				120.0	3.6
				127.0	13.4
				136.0	24.4
				150.0	41.6
				165.0	58.4
				180.0	75.3
				210.0	94.6
				270.0	100.0
				300.0	98.6
				360.0	102.2
				420.0	100.0
2	10.01	3.02	0.00	10.0	0.1
				30.0	1.6
				60.0	3.6
				90.0	3.9
				120.0	5.6
				125.0	22.4
				135.0	40.1
				150.0	65.3
				165.0	83.0
				180.0	92.8
				210.0	98.6
				270.0	103.0
				300.0	100.0
3	10.00	0.00	30.02	10.0	0.2
				30.0	2.4
				60.0	4.0
				90.0	4.1
				120.0	4.4
				125.0	17.5
				135.0	35.9
				150.0	59.8
				165.0	72.6
				180.0	93.3
				210.0	98.1
				270.0	99.4
				300.0	100.0

【0060】

【表4】

表III (つづき) : 溶解の結果

ラン#	C-A-P (g)	トリアセチン (g)	プロピレン カーボネート(g)	時間 (分)	放出された イブプロフェン(%)
4	30.01	0.00	30.00	10.0	0.0
				30.0	0.6
				60.0	1.2
				90.0	1.7
				120.0	2.0
				125.0	9.6
				135.0	20.1
				150.0	36.0
				165.0	49.5
				180.0	62.4
				210.0	78.6
				270.0	94.0
				330.0	100.1
				360.0	100.0
5	30.00	9.02	30.02	10.0	0.0
				30.0	0.7
				60.0	1.4
				90.0	2.0
				120.0	2.7
				125.0	9.7
				135.0	21.5
				150.0	38.9
				165.0	56.2
				180.0	66.8
				210.0	81.3
				270.0	98.9
				310.0	99.2
				340.0	100.0
6	20.00	3.01	15.00	10.0	0.0
				30.0	1.0
				60.0	2.1
				90.0	2.7
				120.0	4.9
				125.0	12.6
				135.0	24.3
				150.0	40.7
				165.0	60.5
				180.0	76.8
				210.0	94.7
				270.0	100.0

【0061】

【表5】

表III (つづき) : 溶解の結果

ラン#	C-A-P (g)	トリアセチン (g)	プロピレン カーボネート(g)	時間 (分)	放出された イブプロフェン(%)
7	30.01	0.00	0.00	10.0	0.0
				40.0	0.7
				80.0	1.6
				120.0	1.8
				125.0	7.2
				135.0	11.5
				150.0	20.4
				165.0	28.0
				180.0	34.1
				210.0	45.5
				270.0	63.2
				360.0	84.1
				504.0	100.0
8	10.00	3.00	30.01	10.0	0.4
				30.0	2.2
				60.0	3.7
				90.0	4.8
				120.0	4.7
				125.0	16.1
				135.0	28.7
				150.0	48.4
				165.0	65.9
				180.0	78.4
				210.0	91.9
				270.0	98.2
				330.0	100.0
9	10.02	0.00	0.00	10.0	0.1
				30.0	1.8
				60.0	7.9
				90.0	6.8
				120.0	7.1
				125.0	21.8
				135.0	37.2
				150.0	58.3
				165.0	75.0
				180.0	86.4
				210.0	96.7
				270.0	99.7
				330.0	100.0

【0062】

【表6】

表III (つづき) : 溶解の結果

ラン#	C-A-P (g)	トリアセチン (g)	プロピレン カーボネート(g)	時間 (分)	放出された イブプロフェン(%)
10	30.01	9.02	0.00	10.0	0.0
				40.0	0.8
				80.0	1.4
				120.0	1.8
				125.0	4.9
				135.0	8.7
				150.0	15.6
				165.0	22.2
				180.0	28.3
				210.0	38.2
				270.0	54.3
				330.0	67.4
				450.0	86.6
				570.0	97.7
				660.0	100.0
11	20.00	3.01	15.01	10.0	0.0
				40.0	1.2
				80.0	2.5
				120.0	3.5
				125.0	11.1
				135.0	19.4
				150.0	34.0
				165.0	49.9
				180.0	65.4
				210.0	87.4
				270.0	100.1
				330.0	99.7
				350.0	100.0

## 【0063】

実施例5

以下の実施例は、配合物中の成分の濃度が活性物質の放出プロフィールに影響を与えることを立証する。例えば、図1は、実験ラン#3及び#4からのイブプロフェンの放出プロフィールを示す。両ランの配合物は、トリアセチン0.0%及びプロピレンカーボネート15.0%の同一濃度を有するが、C-A-Pの濃度は5.0%から15.0%に変えた。図1に示すように、配合物中のC-A-P濃度が大きいほど、放出速度は遅い。

## 【0064】

図2は、実験ラン#4及び#5からの活性物質の放出プロフィールを示す。これらの配合物は、15.0%のC-A-P、15.0%のプロピレンカーボネート及びC-A-P重量の0.0~30.0%の範囲のトリアセチンで構成された。図2に示すように、トリアセチンは、これらの配合物中のイブプロフェンの放出プロフィールに対して有意な効果を有さないようであるが、トリアセチンは形成される固体塊の特性に影響を与えるようである。従って、異なる活性物質、溶剤、腸溶性ポリマー及び可塑剤を含む他の配合物においては、放出プロフィールに対してより有意な影響が観察される場合がある。

## 【0065】

図3は、実験ラン#2及び#8からのイブプロフェンの放出プロフィールを示す。両ラ

10

20

30

40

50

ンにおいて、C - A - P 濃度は 5 % に保持し、トリアセチンは C - A - P の 30 . 0 % に保持した。プロピレンカーボネートは 0 . 0 % から 15 . 0 % に変えた。図 3 に示すように、プロピレンカーボネートの濃度もイブプロフェンの放出プロフィールに影響を与えた。配合物中のプロピレンカーボネートが多いほど、放出速度は遅い。

## 【0066】

実施例 6

以下の研究は、充填混合物の安定性を確認するために行った。混合物の安定性は、フタル酸の量の増加によって示される、配合物中の C - A - P の加水分解速度を分析することによって確認した。混合物を 40 及び相対湿度 75 % のオープン中のガラスジャー中に 3 ヶ月保持した。これらの条件は、周囲環境中における 2 年の保存寿命をシミュレートするように設計した。市販 C - A - P 中の遊離フタル酸の基準値は 3 . 0 % 未満である。加水分解データを表 IV に示す。

## 【0067】

## 【表 7】

10

20

30

表IV：C - A - P の加水分解データ

サンプル I. D.	オープン前のフタル酸(%)	オープン後のフタル酸(%)
1	2.0	3.3
2	1.6	3.0
3	2.2	4.0
4	2.2	3.4
5	2.7	4.0
6	2.4	3.6
7	2.5	4.1
8	2.6	4.4
9	2.4	4.2
10	2.6	3.5
11	2.4	4.1

## 【0068】

配合物サンプルを室温に 6 ヶ月保持してから、オープン安定性試験を実施したことに留意されたい。これらの試験は、イブプロフェンの放出プロフィールが C - A - P の加水分解によってどのように変化するかを確認するために実施した。3 ヶ月のオープン安定性試験に基づき、加水分解 C - A - P サンプル中のフタル酸の最大量は 4 . 4 % であった。

## 【0069】

表 V は、C - A - P 15 . 0 % 及びプロピレンカーボネート 15 . 0 % から成る配合物に関する、C - A - P の 4 . 4 % 加水分解時のイブプロフェンの放出プロフィールを記載する。

## 【0070】

40

【表8】

表V : C-A-Pの4. 4%加水分解時のイブプロフェンの放出プロフィール

時間 (分)	放出イブプロフェン(%) (オープン試験前)	放出イブプロフェン(%) (オープン試験後)	変化%
120	0.0	0.0	0.0
130	16.2	16.5	2.0
140	29.8	30.3	1.8
150	41.2	41.8	1.6
160	50.7	51.4	1.5
170	58.7	59.5	1.3
180	65.4	66.2	1.2
190	71.0	71.8	1.1
200	75.7	76.4	1.0
210	79.6	80.3	0.9
220	82.9	83.6	0.8
230	85.7	86.3	0.7
240	88.0	88.6	0.6
250	90.0	90.4	0.5
260	91.6	92.0	0.5
270	93.0	93.3	0.4
280	94.1	94.4	0.4
290	95.1	95.4	0.3
300	95.9	96.1	0.3
310	96.5	96.8	0.3
320	97.1	97.3	0.2
330	97.6	97.7	0.2
340	98.0	98.1	0.2
350	98.3	98.4	0.1
360	98.6	98.7	0.1
370	98.8	98.9	0.1
380	99.0	99.1	0.1
390	99.2	99.2	0.1
400	99.3	99.4	0.1
410	99.4	99.5	0.1
420	99.5	99.6	0.1

10

20

30

40

## 【0071】

前記データは、イブプロフェンの放出速度の変化が0.0~2.0%の範囲であることを示している。従って、指定した試験条件下では前記配合物の全てが基本的に安定であると結論づけられた。

## 【0072】

図面及び明細書中において、本発明の典型的な好ましい実施態様を開示した。具体的な用語を用いたが、それらは限定のためでなく、一般的且つ説明的な意味でのみ用いた。本発明の範囲は添付した「特許請求の範囲」に示したものである。本発明を、特にその好ましい実施態様に関して詳述したが、当然のことながら、本発明の精神及び範囲内において

50

変動及び変更が可能である。

【図面の簡単な説明】

【0 0 7 3】

【図1】実験ラン#3及び#4からのイブプロフェンの放出プロファイルを示す。

【図2】実験ラン#4及び#5からのイブプロフェンの放出プロファイルを示す。

【図3】実験ラン#2及び#8からのイブプロフェンの放出プロファイルを示す。

【図1】

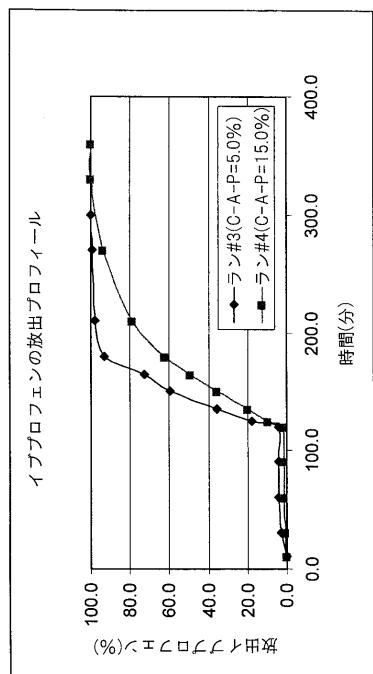


Figure 1.

【図2】

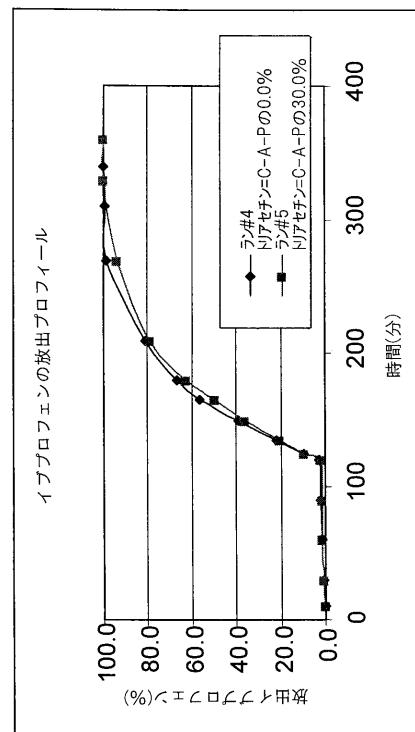


Figure 2.

【図3】

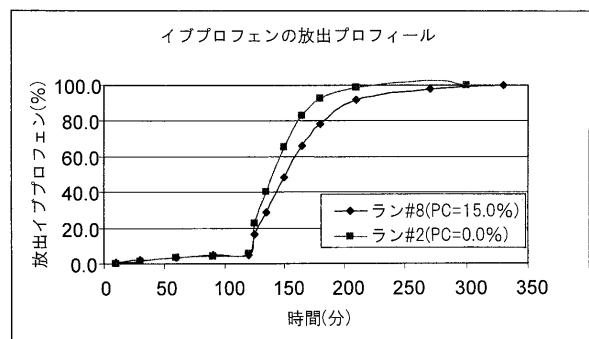


Figure 3.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2006/039761
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/48 A61K31/192		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, 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	GB 1 242 547 A (SCHERER GMBH R P [DE]) 11 August 1971 (1971-08-11) page 1, line 24 – page 2, line 4 page 2, lines 23-29,53-103 page 3; example 9	1-28
X	US 6 312 713 B1 (KOROL BERNARD [US] ET AL) 6 November 2001 (2001-11-06) column 1, lines 6-9,41-47 column 3, lines 2-24 column 15, lines 17-28,50-55 column 16, lines 42-64	1-28
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
11 April 2007	18/04/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer GOMEZ GALLARDO, S	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/039761

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 322 306 A (MEIJI SEIKA CO) 4 July 1973 (1973-07-04)  page 1, lines 47-75 page 1, line 91 – page 2, line 16 page 2; example 2 page 3; examples 4,8	7-11, 17-22, 25,27,28
X	US 4 835 186 A (REUTER GERALD L [US] ET AL) 30 May 1989 (1989-05-30)  column 1, lines 45-59 column 2 – column 3; example 1 column 4; example 4 column 5; example 6	7-11, 17-19, 21-23, 25,27,28
X	US 2004/028744 A1 (TONGAREE SAUWALUXANA [US] ET AL) 12 February 2004 (2004-02-12)  page 1, paragraph 3 page 2, paragraphs 22,23 page 3; example 1 page 4; examples 5-8	7-11,17, 19-22, 25,27,28
X	WO 93/00889 A (L C PHARCHEM LTD [CY]) 21 January 1993 (1993-01-21)  page 3, line 9 – page 4, line 3 page 4, line 26 – page 5, line 4 page 11, lines 12-16 page 19, lines 12-16	7-11, 17-19, 21,22, 25,27,28
X	US 5 057 323 A (NIWA TOSHIYUKI [JP] ET AL) 15 October 1991 (1991-10-15)  column 1, line 28 – column 2, line 52 column 4; example 1	7-11,17, 19,21, 22,25
A	US 4 727 109 A (SCHMIDT PETER C [DE] ET AL) 23 February 1988 (1988-02-23) cited in the application column 1, line 53 – column 4, line 5 column 11; example 11	1-28
A	WO 2005/025544 A (GLYKON TECHNOLOGIES GROUP LLC [US]) 24 March 2005 (2005-03-24) page 2, lines 3-9,21-23 page 12 – page 14; examples 1,2; tables 1-4	1-28

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/039761

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
GB 1242547	A	11-08-1971	BE DE FR NL	721944 A 1617845 A1 7955 M 6814092 A		14-03-1969 16-03-1972 25-05-1970 09-04-1969
US 6312713	B1	06-11-2001	NONE			
GB 1322306	A	04-07-1973	DE FR US	2218147 A1 2139825 A1 3962419 A		26-10-1972 12-01-1973 08-06-1976
US 4835186	A	30-05-1989	NONE			
US 2004028744	A1	12-02-2004	NONE			
WO 9300889	A	21-01-1993	AU CN IT	2229392 A 1082888 A 1250654 B		11-02-1993 02-03-1994 21-04-1995
US 5057323	A	15-10-1991	JP JP JP US	2100880 C 2250822 A 8002781 B 5087455 A		22-10-1996 08-10-1990 17-01-1996 11-02-1992
US 4727109	A	23-02-1988	DE	3500103 A1		10-07-1986
WO 2005025544	A	24-03-2005	CA CN EP US	2538929 A1 1878543 A 1713454 A1 2006292216 A1		24-03-2005 13-12-2006 25-10-2006 28-12-2006

---

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 31/192 (2006.01) A 6 1 K 31/192

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,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,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L,C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100093665

弁理士 蟻谷 厚志

(72) 発明者 ユアン , ジンファ

アメリカ合衆国, テネシー 37660, キングスポート, フォレスト リッジ ドライブ 10  
36

(72) 発明者 クリップス , ナンシー ミード

アメリカ合衆国, テネシー 37645, マウント カーメル, ルースブルック ドライブ 14  
08

F ターム(参考) 4C076 AA55 BB01 CC50 DD37 DD38 DD40 DD45 DD46 DD47 DD59  
EE07 EE10 EE12 EE23 EE32 EE33 FF25 FF31  
4C206 AA10 DA24 KA01 MA03 MA05 MA37 MA57 MA72 NA12 ZB11