(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3710818号
(P3710818)
(45)発行日　平成17年10月26日(2005.10.26)　(24)登録日　平成17年8月19日(2005.8.19)

(51)Int.Cl.[7]	F I
A61K 9/50	A61K 9/50
A61K 31/19	A61K 31/19
A61K 31/405	A61K 31/405
A61K 31/60	A61K 31/60
A61K 47/30	A61K 47/30

請求項の数 16　(全 9 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願平8-524268
(86)(22)出願日	平成8年1月18日(1996.1.18)
(65)公表番号	特表平10-513198
(43)公表日	平成10年12月15日(1998.12.15)
(86)国際出願番号	PCT/US1996/000797
(87)国際公開番号	WO1996/024339
(87)国際公開日	平成8年8月15日(1996.8.15)
審査請求日	平成13年11月21日(2001.11.21)
(31)優先権主張番号	08/385,614
(32)優先日	平成7年2月9日(1995.2.9)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者
エラン　ファーマ　インターナショナル，リミティド
アイルランド国，カウンティー　クレア，シャノン，シャノン　ビジネス　パーク，ダブリュアイエル　ハウス
(74)代理人
弁理士　石田　敬
(74)代理人
弁理士　鶴田　準一
(74)代理人
弁理士　小林　良博
(74)代理人
弁理士　大関　雅人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＮＳＡＩＤの超微粒子を含んで成る組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）1000nm未満の平均粒度を有する非ステロイド性抗炎症薬物（NSAID）の粒子と、
（ｂ）該粒子の表面上に吸着された、ポリビニルピロリドン、吸湿性糖、及びラウリル硫酸ナトリウムを含むフィルムと、
を含む固体投与形態医薬組成物。
【請求項２】
医薬として許容される担体を更に含む請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
哺乳動物を治療するのに用いるための請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記組成物が、哺乳動物への経口投与の後の胃の刺激を減少させる請求項１～３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５】
前記組成物が、哺乳動物への経口投与の後に、作用のより迅速な開始を引きおこす請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６】
前記組成物が、哺乳動物への経口投与の後に、吸収変動性を削減する請求項１～５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７】

前記NSAIDの平均粒度が400nm未満である請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８】
前記NSAIDの平均粒度が300nm未満である請求項１～７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９】
ポリビニルピロリドンが薬物超微粒子の合計重量に基づいて0.1～90重量％の量で存在する請求項１～８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１０】
前記NSAIDが、ナブメトン、チアラミド、プロキアゾン、ブフェキサマック、フルミゾール、エピラゾール、チノリジン、チメガジン、ダプソン、アスピリン、ジフルニサル、ベノリレート、ホスホサル、ジクロフェナック、アルクロフェナック、フェンクロフェナック、エトドラック、インドメタシン、スリンダック、トメチン、フェンチアザック、チロミゾル、カルプロフェン、フェンブフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、オキサプロジン、スプロフェン、チアプロフェン酸、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、フルフェナミック、メフェナミック、メクロフェナミック、ニフルミック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、アパゾン及びフェプラゾン、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム及びテノキシカムから選択される請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１】
前記NSAIDが、ナプロキセン、ケトプロフェン、インドメタシン、及びイブプロフェンから選択される請求項１～10のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記NSAIDがナプロキセンである請求項１～11のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３】
前記吸湿性糖がスクロースである請求項１～12のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１４】
10～75重量％の吸湿性糖を含む請求項１～13のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１５】
0.1～10重量％のラウリル硫酸ナトリウムを含む請求項１～14のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１６】
（ａ）1000nm未満の平均粒度を有するナプロキセンの粒子と、
（ｂ）該ナプロキセン粒子の表面上に吸着された、ナプロキセンの重量に基づいて0.1～90重量％のポリビニルピロリドン；0.1～75重量％のスクロース；0.1～10重量％のラウリル硫酸ナトリウム；及び１～50重量％のフィルム形成体を含むフィルムと、
を含む固体投与形態医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
発明の分野
本発明は、哺乳類のための鎮痛薬として使用されるNSAIDを含む医薬組成物に関する。
発明の背景
非ステロイド性抗－炎症薬物（NSAID）は、最とも日常使用され、そして治療的に効果的な種類の薬物の1つである。しかしながら、胃を刺激する問題が、NSAIDの経口投与に続いて、最とも頻繁に認識される悪い副作用を構成する。そのような副作用は、十分に理解されており、そして薬物の臨床学的効能に対して考慮されるべきである。
多数の研究が、それらの効果の原因となる基礎的機構を理解するための試みに行われてきた。たとえば、Cioliなど、Tox.and Appl-Pharm.50,283-289（1979）は、酸性NSAIDの経口投与に起因する実験動物における胃腸の損傷が、次の2種の異なった機構に依存することを示す：経口投与に続いて生じる、胃粘膜との接触により生ずる局部作用、及び全身性／中心的に介在する（全身的）作用。
最近においては、Priceなど、Drugs40（Suppl.5）:1-11,1990は、NSAID誘発の胃損傷が、NSAID－介在の直接的及び間接的酸性損傷、続いて、ほとんど同時での、プロスタグラン

ジン阻害の有害な全身性効果の結果として生じることを示唆する。
種々の対策が、NSAID－誘発性胃損傷の管理に使用されて来た。それらは、1）より低い毒性能力を有するNSAIDの開発及び使用；2）損傷を実際に引き起こすその剤の減少又は排除；及び3）粘膜防御の増強を包含する。しかしながら、それらのアプローチは、完全には成功したとは思われない。
たとえば、主要な病因原を排除することにより胃損傷を妨げるための最とも効果的な手段は、重度の炎症疾患を有する患者がNSAIDの薬物の使用を止めない限り、とても実施可能でない。低い毒性のNSAIDの選択は有用であることがわかっているが、現在、唯一の実際的な解決法は、NSAID誘発性胃損傷を処理することである。ミソプロストール（メチル化されたプロスタグランジンE_1）が、NSAID胃疾患を妨げることへの使用のためにFDAにより許可されている。しかしながら、ミソプロストールは高価であり、毎日、複数回投与されなければならず、そして許容できない副作用を引き起こす。
1989年11月27日に出願されたヨーロッパ特許出願第89121865.3号においては、塩による薬物の微粉砕工程が開示されている。
1990年6月15日に出願されたPCT出願PCT/SE90/00426号においては、沈殿された薬物粒子が記載されている。
1992年6月10日に出願された同時係属アメリカ出願第897,193号においては、約1000μm以下の平均粒度を維持するために十分な量でその表面上に吸着される表面改質剤を有するNSAID粒子の使用が、哺乳類における胃の刺激を減じることに有用であるとして記載されている。
胃の刺激の強い低下を示し、そして鎮痛剤としての作用の促進された開始を示すNSAID配合物を供給することがひじょうに所望される。

発明の要約

吸湿性糖及びラウリル硫酸ナトリウムと組合して、その表面上にポリビニルピロリドンを吸着しているNSAID超微粒子を含んで成る医薬組成物が、低められた胃への刺激性及び／又は哺乳類における鎮痛剤としての作用のより急速な開始、及び減じられた吸収変動性を示すことが発見された。
本発明によれば、約1000μm以下の平均粒度を維持するために十分な量での、その表面上に吸着されるポリビニルピロリドンを有するNSAIDから実質的になる粒子、吸湿性糖及びラウリル硫酸ナトリウムを含んで成る医薬組成物が供給される。
本発明はさらに、上記のもの及び医薬として許容される担体を含んで成る医薬組成物を供給する。
本発明のもう1つの態様においては、上記医薬組成物を哺乳類に投与することを含んで成る、哺乳類を治療するための方法が提供される。
本発明のさらなる態様においては、上記医薬組成物を哺乳類に投与することを含んで成る、胃の刺激を減じ、そして／又は作用の開始を促進するための方法が提供される。
経口投与に続いての減じられた胃への刺激を示す、NSAIDを含む医薬組成物が供給されることは、本発明の好都合な特徴である。
作用の促進された開始を示す医薬組成物が供給されることは、本発明のさらなる好都合な特徴である。
他の好都合な特徴は、次の好ましい態様の記載から容易に明らかになるであろう。

好まし態様の記載

NSAID、たとえばナプロキセンを含んで成る表面修飾超微粒子が、ポリビニルピロリドンと組み合わせた場合、並びに吸湿性糖及びラウリル硫酸ナトリウムと組合される場合、経口投与に続いて、減じられた胃への刺激及び作用のより急速な開始を示す発見に、本発明は基づく。本発明は、その好ましい種類の薬物、すなわちNSAIDに関して主に本明細書に記載されているが、他の種類の薬物、たとえば抗生物質、キノロン、抗脂肪剤及びレントゲン写真剤に関してもまた有用である。
本発明の粒子は、NSAIDを含んで成る。そのNSAIDは分離した結晶相として存在する。その結晶相は、アメリカ特許第4,826,689号に記載されるような従来の溶媒沈殿技法に起因す

る非晶性又は非結晶相とは異なる。NSAIDは、1又は複数の適切な結晶相に存在することができる。
本発明は広範囲の種類のNSAIDにより実施され得る。しかしながら、NSAIDは少なくとも1つ液体媒においては不完全に溶解し、そして分散する。“不完全に溶解する”とは、NSAIDが液体分散媒体、たとえば水において、約10mg／ml未満、及び好ましくは約1mg／ml未満の溶解性を、処理温度、たとえば室温で有すことを意味する。好ましい液体分散媒体は水である。しかしながら、本発明は、NSAIDが不完全に溶解し、そして分散する他の液体媒体、たとえば、塩水溶液、ベニバナ油、及び溶媒、たとえばエタノール、ｔ－ブタノール、ヘキサン及びグリコールによっても実施され得る。その水性分散媒体のpHは、当業界において知られている技法により調整され得る。
本発明の実施において有用なNSAIDは、適切な酸性及び非酸性化合物から選択され得る。適切な酸性化合物は、カルボン酸及びエノール酸を包含する。適切な非酸性化合物は、たとえばナブメトン（nabumetone）、チアラミオド（tiaramide）、プロキアゾン（proquazone）、ブフェキサマック（bufexamac）、フルミゾール（flumizole）、エピラゾール（epirazole）、イノリジン（inoridine）、チメガジン（timegadine）、及びダプソン（dapsone）を包含んする。
適切なカルボン酸NSAIDは、たとえばサリチル酸及びそのエステル、たとえばアスピリン（aspirin）、ジフルニザル（diflunisal）、ベノリレート（benorylate）及びホスホザル（fosfosal）；酢酸、たとえばフェニル酢酸、たとえばジクロフェン酸（diclofenac）、アルクロフェナン酸（alclofenac）及びフェンクロフェナン酸（fenclofenac）、及び炭素環式及び複素環式酢酸、たとえばエトドラック（etodolac）、インドメタシン（indomethacin）、スリンダック（sulindac）、トルメチン（tolmetin）、フェンチアザック（fentiazac）及びチロミゾール（tilomisole）；プロピオン酸、たとえばカルプロフェン（carprofen）、フェンブフェン（fenbufen）、フルルビプロフェン（flurbiprofen）、ケトプロフェン（ketoprofen）、オキサプロジン（oxaprozin）、スプロフェン（suprofen）、トリアプロフェン酸（triaprofeni acid）、イブプロフェン（ibuprofen）、ナプロキセン（naproxen）、フェノプロフェン（fenoprofen）、インドプロフェン（indoprofen）、ピロプロフェン（piroprofen）；及びフェナミン酸（fenamic acid）、たとえばフルフェナミン酸（flufenamic acid）、メフェナミン酸（mefenamic acid）、メクロフェナミン酸（meclofenamic acid）及びニフルミン酸（niflumic acid）を包含する。
適切なエノール酸NSAID、たとえばピラゾロン（pyrazolone）、たとえばオキシフェンブタゾン（oxyphenbutozone）、フェニルブタゾン（phenylbutazone）、アパゾン（apazone）及びフェプラゾン（feprazone）、及びオキシカム（oxicam）、たとえばピロキシカム（piroxicam）、スドキシカム（sudoxicam）、イソキシカム（isoxicam）及びテノキシカム（tenoxicam）を包含する。
上記NSAIDは既知の化合物であり、そして当業界において知られている技法により調製され得る。
本発明の特に好ましい態様においては、NSAIDは、ナプロキセン、ケトプロフェン、インドメタシン、又はイブプロフェンであり、そして特にナプロキセンである。
本発明の粒子は、その表面上に吸着されるポリビニルピロリドン表面改質剤を有する、上記のようなNSAIDを含む。
ポリビニルピロリドン表面改質剤は、約1000nm未満の効果的な平均粒度を維持するために十分な量でNSAIDの表面上に吸着される。その表面改質剤は、NSAID又はそれ自体と化学的に反応しない。さらに、ポリビニルピロリドンの個々に吸着された分子は、実質的に分子間架橋を有さない。
“吸湿性糖”とは、室温及び高い相対湿度、たとえば80％超のpHで有意な量の水、たとえば5重量％超の水を吸収する糖、たとえばスクロース、デキストロース、マンソース及びラクトースを意味する。好まし吸湿性糖は、スクロースである。
本明細書において使用される場合、粒度とは、当業者に良く知られている当該技術で公知である粒度測定技法、たとえば沈降フィールドフロー分別法（sedimentation field flow

fractionation）、光子相関分光法（photon correlation spectroscopy）、又はディスク遠心分離法により測定されるような数平均粒子サイズを意味する。“約10000nm未満の効果的な平均粒度”とは、少なくとも90%の粒子が、上記技法により測定される場合、約1000nm未満の数平均粒子サイズを有することを意味する。本発明の好ましい態様において、効果的な平均粒度は、約300nm未満である。効果的な平均粒度に関して、少なくとも95%、より好ましくは少なくとも99%の粒子が効果的な平均粒度、たとえば1000nm未満の粒度を有することが好ましい。特に好ましい態様においては、実質的にすべての粒子が400nm未満のサイズを有する。

本発明の粒子は、液体分散媒体にNSAIDを分散し、そして約1000nm未満の効果的な平均粒度にNSAIDの粒度を減じるために粉砕媒体の存在下で機械的手段に適用するステップを含んで成る方法により調製され得る。粒子は、ポリビニルピロリドンの存在下でサイズを減じられ得る。他方では、粒子は、摩砕の後、ポリビニルピロリドンに接触され得る。

本発明の粒子を調製するための一般的な方法は、下記に示されている。選択されるNSAIDは市販されており、及び／又は慣用的粗粒形で当業界において知られている技法により調製される。選択される粗粒NSAIDの粒度は約100μm未満であることが好ましく（但し、必要ではない）、次に、NSAIDの粒子は、従来の微粉砕方法、たとえばエアジェト又は破砕微粉砕を用いて100μm未満のサイズに減じれらることが好ましい。

次に、選択される粗粒NSAIDはプレミックスを形成するために、それが実質的に不溶性である液体媒体に添加され得る。その液体媒体におけるNSAIDの濃度は、約0.1～60%、及び好ましくは、0～50%（w／w）である。ポリビニルピロリドンはそのプレミックスに存在することが好ましいが、但し必要ではない。ポリビニルピロリドンの濃度は、薬物及びポリビニルピロリドンの組合わされた合計重量に基づいて、約0.1～約90重量%、及び好ましくは1～75重量%、より好ましくは5～20重量%である。プレミックス懸濁液の見掛け粘度は、好ましくは、約1000センチポアズ以下である。

プレミックスは、1000nm未満に分散体の平均粒度を下げるために、それを機械的手段にゆだねることによって直接的に使用され得る。プレミックスは、ボールミング磨砕のために使用される場合、直接的に使用されることが好ましい。他方では、NSAID及び任意には、表面改質剤は、適切な撹拌、たとえばボールミル又はCowlesタイプミキサーを用いて、液体媒体において、裸眼で見える大きな凝集体が存在しない均質分散体が観察されるまで、分散され得る。再循環媒体ミルが磨砕のために使用される場合、前記プレミックスは予備微粉砕分散段階にゆだねられることが好ましい。

NSAIDの粒度を減じるために適用される機械的手段は、便利には、分散ミルの形を取ることができる。適切な分散ミルは、ボールミル、アトリッターミル、振動ミル、遊星形ミル、媒体ミル、たとえばサンドミル及びビーズミルを包含する。媒体ミルが、意図された結果、すなわち粒度の所望する低下を付与するために必要とされる比較的短い微粉砕時間のために、好ましい。媒体ミルのためには、プレミックスの見掛け粒度は好ましくは、約100～約1000センチポアズである。ボールミルのためには、プレミックスの見掛け粒度は好ましくは、約1～100センチポアズである。そのような範囲が、効果的な粒子粉砕と媒体浸蝕との間の最適なバランスを付与する傾向がある。

粒度を低めるステップのための磨砕媒体は、硬質媒体、好ましくは約3mm未満、及びより好ましくは約1mm未満の粒度を有する、球形又は粒状形から選択され得る。そのような媒体は所望には、短い処理時間を有する本発明の粒子を提供し、そして微粉砕装置に対して低い摩耗性を付与し得る。磨砕媒体のための材料の選択は、決定的ではないと思われる。しかしながら、ポリマー磨砕媒体及び酸化ジルコニウム、たとえばマグネシアにより安定化された95%ZrO、珪酸ジルコニウム、及びガラス磨砕媒体は、医薬組成物の調製のために許容できると思われる汚染レベルを有する粒子を提供する。さらに、他の媒体、たとえばステンレス鋼、チタン、アルミナ、及びイットリウムにより安定化された95%ZrOが有用であると思われる。

磨砕時間は、広く異なり、そして選択される特定の機械手段及び加工条件に主に依存する。ボールミルのためには、5日まで又はそれよりも長い処理時間が必要とされる。他方で

は、1日未満の処理時間（1分～数時間の滞留時間）が、高い剪断媒体ミルを用いる場合、所望する結果を提供して来た。
粒子は、NSAIDを重大に分解しない温度で、サイズを減じられなければならない。約30～40℃以下の処理温度が通常好ましい。所望には、処理装置は慣用的冷却装置により冷却され得る。その方法は、周囲温度の条件下で及び微粉砕工程のために安全且つ効果的である処理圧力下で便利には実施される。たとえば、周囲処理圧力はボールミル、アトリッターミル、及び振動ミルに典型である。約20psi（1.4kg／cm^2）までの処理圧が、媒体ミルの典型である。
微粉砕は、2～6のpH、好ましくは3～5のpHでの酸性条件下で実施されなければならない。好ましいpHは、たとえば選択される特定のNSAIDの酸度及び溶解性に依存する。酸耐性ミル装置、たとえば高品質のステンレス鋼、たとえばグレード316SSにより加工された装置、又は酸耐性被膜により被覆された装置がひじょうに好ましい。
ポリビニルピロリドンは、それがプレミックスに存在しない場合、上記プレミックスについて記載されるような量で、磨砕の後、分散体に添加されなければならない。その後、その分散体は、例えば激しく振盪することによって混合され得る。場合によっては、その分散体は、たとえば超音波供給を用いて、音波処理ステップにゆだねられ得る。たとえば、分散体は、20～80kHzの振動数を有する超音波エネルギーに、約1～120秒間ゆだねられ得る。
NSAID及びポリビニルピロリドンの相対量は、広く異なり、そしてポリビニルピロリドンの最適量は、たとえばそれがミセルを形成する場合、ポリビニルピロリドンの臨界ミセル濃度、NSAIDの表面積、等に依存する。ポリビニルピロリドンは好ましくは、NSAIDの表面積m^2当たり約0.1～10mgの量で存在する。ポリビニルピロリドンは、乾燥粒子の合計重量に基づいて、0.1～90重量％、好ましくは0.5～80重量％、及びより好ましくは1～60重量％の量で存在することができる。
ポリビニルピロリドン被覆されたNSAIDは、許容できる媒体、たとえば水において、吸湿性糖及びラウリル硫酸ナトリウムと共に混合される。より均質なフィルムを得るためには、フィルム形成体、たとえばマンニトールが、ポリビニルピロリドン、吸湿性糖及びラウリル硫酸ナトリウムに添加され得る。マンニトールは、好ましいフィルム形成体である。
医薬組成物は、10～75重量％、好ましくは25重量％の吸湿性糖、及び0.1～10重量％、好ましくは3重量％のラウリル硫酸ナトリウム、並びに、1～50重量％、好ましくは10～15重量％のフィルム形成体を含んで成る。
本発明の医薬組成物は、上記組成物及び医薬として許容される担体を含むことができる。適切な医薬として許容される担体は、当業者に公知である。それらは、固体での経口投与のための、非毒性で生理学的に許容できる担体、アジュバント又はビヒクルを含む。本発明に従って哺乳類を処理するための方法は、有効量の上記医薬組成物を、処理の必要な哺乳類に投与するステップを含んで成る。処理のためのNSAIDの選択された用量レベルは、特定の組成物及び投与方法のための所望する治療応答を得るために効果的である。従って、選択された用量レベルは、特定のNSAID、所望する治療効果、投与の経路、処理の所望する持続期間、及び他の要因に依存する。
本発明の医薬組成物が、次の例に示されるように、減じられた胃への刺激及び／又は作用のより急速な開始を示すことは特に好ましい特徴である。
次の例は、本発明をさらに例示する。
実施例1
次の固形フィルムを、水中、40重量％のナプロキセン：2.5重量％のPVP（K29/32）であるストック超微粒子分散体から調製した。再分散剤を前記分散体に添加し、そしてオーブンにおいて乾燥せしめ、固形フィルムを生成した。そのフィルムを、37℃で20分間、SGF（刺激された胃液）に再分散し、そして遠心分離し、凝集体を除去した。超微粒子を含む上清液をアッセイし、そして粒子を、SGFに希釈され、そして遠心分離されている（但し、乾燥はされていない）ストック分散体との比較のためにサイズにより分類した。

再分散剤（%）*	上清液**（wt%）	PS 上清後***
吸湿性糖（37）	10	nd
SLS （６）	38	nd
吸湿性糖＋SLS(31+6)	84	404-543nm
DOSS（６）	0.5	nd
塩化ベンズアルコニウム（６）	15	nd
ストック分散体（SGF）	na	446-572nm
ストック分散体（水）	na	400-480nm

* ：ナプロキセンの重量に基づく。

** ：SGF に１：10で希釈されたストック分散体の上清液におけるナプロキセンの濃度に基づく。

*** ：Microtrak UPA (50 %-mv)による平均粒度；ｎ＝２。

na ：適用できない。

nd ：測定されなかった。

従って、NSAID超微粒子のための再分散剤の組合せとしての吸湿性糖及びラウリル硫酸ナトリウムの使用は、胃液において固形超微粒ナプロキセンを高い程度に再分散するためには、相乗的に作用するが、吸湿性糖又はラウリル硫酸ナトリウムの単独での添加は不十分であることが見出された。この新規組成物の再分散能力は、それは胃への刺激を減じ、そしてNSAIDの鎮痛活性の開始を促進するので、その利用性を高める。

調製1

脱イオン水575ｇに、25ｇのポリビニルピロリドン（K29/32；BASF Corpl）を、連続実験室用ミキサーを用いて溶解した。ナプロキセン400ｇを、均質懸濁液が得られるまで、前記PVP溶液中に分散した。それを、Micro Trok UPAからのレーザー光散乱技法により測定される場合、その平均粒度が約200nmになるまで、ポリマー性磨砕媒体により満たされた、実験室規模の媒体ミルを通して連続した態様で処理した。40%ナプロキセン分散体を集め、そして添加し、スクロース180ｇ、マンニトール80ｇ、及びラウリル硫酸ナトリウム24ｇを実験室用ミキサーを用いて溶解した。

実施例2

調製1において調製された最終分散体を、硬質フィルムに60℃でトレーオーブンにおいて乾燥せしめ、そして2日間、室温で平衡化した。そのフィルムを乳鉢及び乳棒を用いて、細かな粉末に粉砕した。それを250mgのナプロキセン／カプセルの強さに、ゼラチンカプセル（サイズ00）中に手動的に満たした。他方では、分散体を、実験室用噴霧乾燥機を用いて微粉末に噴霧乾燥するか、又は流動層被覆機における非－親種上に直接的に噴霧被覆することができる。

供給されたイヌにおけるバイオアベイラビリティーの結果

配　合　物	用量*	MAT**
調製1	250	12
例　2	250	14
Anaprox Caplet(Syntex)	250	45
Naprosyn懸濁液(Syntex)	250	49

* ：イヌ当たりのナプロキセンのmg（遊離酸基材）

**：MAT ＝分での平均吸収時間（ｎ＝４～９）

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7] F I
Ａ６１Ｐ 29/00 Ａ６１Ｐ 29/00

(74)代理人
弁理士 中村 和広
(74)代理人
弁理士 西山 雅也
(74)代理人
弁理士 樋口 外治
(72)発明者 エイックホフ，ダブリュ．， マーク
アメリカ合衆国，ペンシルバニア １９４７３，シュウェンクスビル，スタリオン レーン ２２６
(72)発明者 エンジャーズ，デビッド エー．
アメリカ合衆国，ペンシルバニア １９４２６，カレッジビル，メイン ストリート ４８０－５
(72)発明者 ミュエラー，カール アール．
アメリカ合衆国，ペンシルバニア １９３４４，ペクストン，マリリン アベニュ ４５

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 国際公開第９３／０２５１９０（WO，Ａ１）
特表平０４－５０３０６９（ＪＰ，Ａ）
特開平０４－２９５４２０（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－２２０１７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61K 9/00 - 72
A61K 47/00 - 48