

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6067892号
(P6067892)

(45) 発行日 平成29年1月25日(2017.1.25)

(24) 登録日 平成29年1月6日(2017.1.6)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/137	(2006.01)
A 61 K 31/09	(2006.01)
A 61 K 31/485	(2006.01)
A 61 K 9/08	(2006.01)
A 61 K 9/10	(2006.01)
A 61 K	31/137
A 61 K	31/09
A 61 K	31/485
A 61 K	9/08
A 61 K	9/10

請求項の数 9 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-559576 (P2015-559576)
(86) (22) 出願日	平成26年2月13日(2014.2.13)
(65) 公表番号	特表2016-510019 (P2016-510019A)
(43) 公表日	平成28年4月4日(2016.4.4)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2014/058978
(87) 國際公開番号	W02014/132163
(87) 國際公開日	平成26年9月4日(2014.9.4)
審査請求日	平成28年4月14日(2016.4.14)
(31) 優先権主張番号	61/770,988
(32) 優先日	平成25年2月28日(2013.2.28)
(33) 優先権主張国	米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国 10017 ニューヨーク州 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ カンド・ストリート 235
(74) 代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(74) 代理人	100137040 弁理士 宮澤 純子
(74) 代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀
(74) 代理人	100174447 弁理士 龍田 美幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定性を増強した新規な液体組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

i) 0 . 1 w / v % ~ 2 . 0 w / v % のポリビニルピロリドン ;
 ii) 5 w / v % ~ 7 0 w / v % のポリエチレングリコール ;
 iii) 1 w / v % ~ 3 0 w / v % のプロピレングリコール ;
 iv) 1 w / v % ~ 1 0 w / v % のグアイフェネシン ; および
 v) 0 . 0 1 w / v % ~ 1 . 0 w / v % のフェニレフリン

を含む液体経口医薬組成物であって、

ここで、4 で少なくとも 6 2 日間グアイフェネシンの沈澱が目視されない、組成物。

【請求項 2】

i) 0 . 1 w / v % ~ 2 . 0 w / v % のポリビニルピロリドン ;
 ii) 5 w / v % ~ 7 0 w / v % のポリエチレングリコール ;
 iii) 1 w / v % ~ 3 0 w / v % のプロピレングリコール ;
 iv) 4 w / v % のグアイフェネシン ; および
 v) 0 . 1 0 w / v % のフェニレフリン

を含む液体経口医薬組成物であって、

- 2 0 で 1 4 日間グアイフェネシンの沈澱が目視されない、組成物。

【請求項 3】

i) 0 . 1 w / v % ~ 0 . 5 w / v % のポリビニルピロリドン ;
 ii) 5 w / v % ~ 7 0 w / v % のポリエチレングリコール ;

10

20

i i i) 1 ~ 3 0 w / v % のプロピレングリコール ;
 i v) 4 w / v % のグアイフェネシン ; および
 v) 0 . 1 0 w / v % のフェニレフリン
 を含む液体経口医薬組成物であって、

4 0 および 7 5 % 相対湿度で保管しながら 3 カ月の期間にわたって測定して、フェニレフリンの重量に対する重量パーセントとして 2 % 未満の全フェニレフリン分解物、および初期の全フェニレフリン含有量からの 2 % 未満のフェニレフリンの減少を含む、液体経口医薬組成物。

【請求項 4】

i) 0 . 1 w / v % ~ 2 . 0 w / v % のポリビニルピロリドン ;
 i i) 5 w / v % ~ 7 0 w / v % のポリエチレングリコール ;
 i i i) 1 w / v % ~ 3 0 w / v % のプロピレングリコール ;
 i v) 1 w / v % ~ 1 0 w / v % のグアイフェネシン ; および
 v) 0 . 0 1 w / v % ~ 1 . 0 w / v % のフェニレフリン
 を含む液体経口医薬組成物。

【請求項 5】

0 . 1 w / v % ~ 0 . 5 w / v % のポリビニルピロリドンを含む、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

経口液体組成物を調製するプロセスであって、
 a) 0 . 1 w / v % ~ 2 . 0 w / v % のポリビニルピロリドンを、水性相に溶解するまで混合するステップと ;
 b) 1 w / v % ~ 1 0 w / v % のグアイフェネシンを添加し、混合するステップと ;
 c) 続いて、
 i) 水 ;
 i i) 1 w / v % ~ 3 0 w / v % のプロピレングリコール ;
 i i i) 5 w / v % ~ 7 0 w / v % のポリエチレングリコール
 を添加し、混合するステップと ;
 d) 続いて、1 種または複数の追加成分 (ここで 1 種または複数の追加成分のうち医薬剤は、0 . 0 1 w / v % ~ 1 . 0 w / v % のフェニレフリンである) を添加し、混合するステップと
 を含むプロセス。

【請求項 7】

0 . 1 w / v % ~ 0 . 5 w / v % のポリビニルピロリドンを含む、請求項 6 に記載のプロセス。

【請求項 8】

4 0 および 7 5 % 相対湿度で保管しながら 3 カ月の期間にわたって測定して、フェニレフリンの重量に対する重量パーセントとして 2 % 未満の全フェニレフリン分解物、および初期の全フェニレフリン含有量からの 2 % 未満のフェニレフリンの減少を含む、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 9】

前記組成物に 4 で少なくとも 6 2 日間グアイフェネシンの沈澱が目視されない、請求項 6 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン (P V P) 、およびプロピレングリコールの混合物において医薬剤を単独で、または追加の医薬剤と組み合わせて含む、組成物およびプロセスに関する。

10

20

30

40

50

【背景技術】**【0002】**

液体、特に濃縮液体医薬組成物は、固体組成物と比べていくつかの利点を示す。液体は、嚥下が容易であり、医薬剤を均一に送達するための優れた媒体を提供する。さらに、組成物が最初に胃腸管で崩壊かつ溶解する必要がないので、液体は薬理作用の速やかな開始をもたらす。同様に、濃縮液体組成物は、医薬剤が高濃度であるため、効能の発現がより速いなどのある種の明瞭な利点を示す。消費者は、投与が容易で、用量体積が少ないという理由から濃縮液体組成物を好む。

【0003】

しかし、これらの利点にもかかわらず、所望の医薬剤を使用して、このような組成物を調製するのはしばしば困難である。多くの医薬剤が難溶性であり、したがって、溶解のために比較的多量の溶媒を必要とし、その結果、用量が非実用的なほど多くなる。さらに、複数の医薬剤が含まれている場合、特に、可溶性医薬剤が追加の水溶性医薬剤と組み合わされ、この水溶性医薬剤が、医薬剤の少なくとも1種または複数の効能を妨害し、消費者に使用をやめさせるであろうほどの苦味をもたらすことがある場合、状況はさらに複雑になる。

【0004】

グアイフェネシンは、よく知られた医薬剤であり、去痰薬として分類され、多くの商標名で錠剤またはシロップ剤として販売されている。グアイフェネシンの単一成分製剤は、入手可能であり、これはまた、通常、デキストロメトルファンおよび/またはアセトミノフェン (acetominophen) および/またはエフェドリン/ブソイドエフェドリンまたはフェニレフリンと共に、店頭販売されている他の多くの咳および風邪治療組合せ薬中に含まれている。グアイフェネシンは、Robitussin (商標) DM、Robitussin (商標) DM MAX、Robitussin (商標) CF Max、および他のよく知られた商標名の構成成分である。一般に、店頭販売されているほとんどの咳止め薬中のグアイフェネシンの濃度は、液体5mLあたり約100mg~200mgである。例として、Robitussin (商標) CF Max 製品は、5mLあたり100mgを含有し、Mucinex (商標) Fast - Max (商標) Severe Congestion and Cough 製品は、液体5mLあたりグアイフェネシン100mgを含有している。

【0005】

水に可溶な薬物であるグアイフェネシンの水溶性が、塩、糖、およびより高濃度の共溶媒の存在下では著しく低減される可能性があることが文献に報告されている。「Solvability of Guaifenesin In The Presence Of Common Pharmaceutical Additives」、Narasi mhan Mani, Pharm Dev Technol 8:385~96, 2003を参照されたい。

【0006】

多くの市販の店頭販売の液体の風邪、咳、インフルエンザ、発熱、および/またはアレルギー用調製品は、活性剤としてブソイドエフェドリンを含有している。このような調製品は有用であるが、このような製品は違法な物質を合成するための出発材料として悪用されるので、こうした違法な合成に適さない代替物を見出すことが望まれた。フェニレフリンは、可能性のある代替薬剤である。しかし、フェニレフリンは、分解されやすい。典型的には、分解は、ブソイドエフェドリンと一緒に一般に使用されるタイプの賦形剤組成物において促進される。

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0007】**

したがって、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、およびプロピレングリコールの混合物において、単独での、またはフェニレフリンなどの追加の医薬剤と組み合

10

20

30

40

50

わせた、グアイフェネシンなどの医薬剤の沈澱が阻止された、口あたりの良い安定な液体組成物を有することが望ましいであろう。

【課題を解決するための手段】

【0008】

一実施形態では、本発明は、

- i) 約 0 . 1 w / v % ~ 約 2 0 w / v % のポリビニルピロリドン；
- i i) 約 5 w / v % ~ 約 7 0 w / v % のポリエチレングリコール；
- i i i) 約 1 w / v % ~ 約 3 0 w / v % のプロピレングリコール；
- i v) 約 1 w / v % ~ 1 0 w / v % のグアイフェネシン；および
- v) 約 0 . 0 1 w / v % ~ 約 1 . 0 w / v % のフェニレフリン

を含む経口液体組成物に関する。 10

【0009】

別の一実施形態では、本発明は、

- i) 約 0 . 2 w / v % のデキストロメトルファン；
- i i) 約 4 w / v % のグアイフェネシン；
- i i i) 約 0 . 1 w / v % のフェニレフリン；
- i v) 約 1 0 w / v % のプロピレングリコール；
- v) 約 1 0 w / v % のポリエチレングリコール；および
- v i) 約 0 . 5 w / v % のポリビニルピロリドン

を含む液体経口医薬組成物に関する。 20

【0010】

組成物は、溶液でも懸濁液でもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、カプセルに充填することができる。

【0011】

本発明はさらに、経口液体組成物を調製するプロセスであって、

a) 約 0 . 1 w / v % ~ 約 2 0 w / v % のポリビニルピロリドンを、水性相に溶解するまで混合するステップと；

b) 約 1 w / v % ~ 約 2 0 w / v % の少なくとも 1 種の医薬剤を添加し、混合するステップと；

c) 続いて、 30

i) 水；

i i) 約 1 w / v % ~ 約 3 0 w / v % のプロピレングリコール；

i i i) 約 5 w / v % ~ 約 7 0 w / v % のポリエチレングリコールを添加し、混合するステップと；

d) 続いて、 1 種または複数の追加成分を添加し、混合するステップとを含むプロセスに関する。 30

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン (P V P) 、およびプロピレングリコールの混合物においてフェニレフリンなどの追加の医薬剤と組み合わせたグアイフェネシンなどの医薬剤の沈澱が阻止された、口あたりの良い安定な経口液体組成物を提供する。この組成物は、風邪、咳、インフルエンザ、発熱、頭痛、疼痛、身体痛、片頭痛、およびアレルギー症状の軽減に特に適している。 40

【0013】

本発明の組成物は、溶液でも懸濁液でもよく、または代わりにカプセルに充填されてもよい。溶液および懸濁液の実施形態では、この組成物は、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、およびプロピレングリコールの混合物中にグアイフェネシンおよびフェニレフリンを含む。場合により、この組成物は、1 種または複数の他の薬剤を含んでいてもよい。 50

【0014】

本明細書で使用する「溶液」は、1種または複数の医薬活性物（溶質）が1種または複数の他の物質（溶媒）中に分子またはイオンレベルで均一に分散した混合物を意味する。通常の環境条件での溶液の物理的状態は、容器から注入によって容易に分配されるような状態である。

【0015】

消費者は、より少ない用量体積であって、その用量が医薬活性物の所望の治療上の利益を提供するのに十分に高い濃度の医薬活性物を含有するものを特に好む。消費者のニーズを満たすためのこの努力の結果として、本発明の組成物は、少量で投与されることを意図している。

【0016】

組成物を身体内に送達する方法

剤形を口に入れることで薬物を血流中に送達することは、所望の作用に応じて2つの主要なサブクラスに分類することができる。1つのケースでは、薬物が嚥下後に吸収により（すなわち、胃、小腸、または結腸から）血液中に送達され、別のケースでは、組成物が嚥下前に口中で保持されたとき、吸収または少なくとも有意な量の吸収が口腔膜を通して直ちにまたは長時間かけて起こる。この経路が一般に「頬」または「口腔粘膜」吸収と呼ばれるのに対し、前者の経路は通常、活性物の経口投与と呼ばれる。活性物の経口投与は、あらゆる医薬において非常に最も一般的に使用されており、十分に研究されて、「Modem Pharmaceutics」第2版、G. S. BankerおよびC. T. Rodes編、Marcel Dekker Inc.、New York、1990の第2章、Mayerson, M.、Principles of Drug Absorptionに詳しく説明されており、これを参考により本明細書に援用する。

【0017】

本発明の好ましい投与経路は、経口である。

【0018】

別段の指示がない限り、本明細書で使用する全てのパーセンテージおよび比は、単位体積当たりの重量（w/v%）によるものであり、全ての測定は25においてである。

【0019】

液体医薬組成物

本発明の液体医薬組成物は、下記の構成成分ならびに任意選択の構成成分を含む。

【0020】

ポリエチレングリコール（PEG）

本組成物の構成成分は、ポリエチレングリコールである。ポリエチレングリコールは一般に、透明な粘性液体、または水および多くの有機溶媒に可溶な白色固体である。ポリエチレングリコール、特により低分子量のグリコールは、一般に苦味があり、通常、医薬剤を可溶性にする最も有効なグリコールである。これらのポリマーは、以下の一般式に相当し：



式中、nは4以上である。

【0021】

ポリエチレングリコールは、G. M. Powell, III in Handbook of Water-Soluble Gums & Resins, R. L. Davidson編（McGraw-Hill, New York, 1980）pp. 18/1~18/31に記載されており、この参考文献を参照により本明細書にその全体を援用する。ポリエチレングリコールは、「PEG」または「ポリオキシエチレン」としても知られており、これらの平均分子量範囲と上記式でのような平均「n」値との両方で示される。例えば、ポリエチレングリコール400は、CTFA名でPEG-8としても知られており、380~420の平均分子量範囲および8.2~9.1の間の平均n値を有する。CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary、第3版（1982）、pp. 201~203；およびThe Merck Index、第10版、

10

20

30

40

50

エントリ 7441、p. 1092 (1983) を参照されたく；これらの2つの参考文献を参照により本明細書にその全体を援用する。

【0022】

本明細書で有用なポリエチレングリコールは、室温において液体であるものまたは室温よりわずかに高い融点を有するものの混合物である。好ましい混合物は、約300～約1500の分子量範囲および約6～約30の対応n値を有するポリエチレングリコールを含む。より好ましくは、約400～約800の分子量範囲および約8～約16の対応n値を有するポリエチレングリコールのものである。最も好ましくは、約400～約600の分子量範囲および約8～約12の対応n値を有するポリエチレングリコールである。液体および低融点ポリエチレングリコールは、Carbowax(商標)の商標でSasol GmbH(Hamburg、Germany)およびUnion Carbide(Danbury、Conn.)を含む複数の供給元から市販されている。「Carbowax(商標)Polyethylene Glycols」、Union Carbide Technical Bulletin f-4772M-ICD 11/86-20Mを参照されたく、この参考文献を参照により本明細書にその全体を援用する。

10

【0023】

本発明の経口液体組成物は、約5w/v%～約70w/v%のポリエチレングリコール、より好ましくは約7w/v%～約30w/v%、最も好ましくは約10w/v%のポリエチレングリコールを含む。本発明の経口液体組成物を作製するプロセスは、上記の規定範囲内のポリエチレングリコールの添加を含む。

20

【0024】

ポリビニルピロリドン(PVP)

本組成物の構成成分は、N-ビニル-2-ピロリドンのポリマーであるポリビニルピロリドンである。

【0025】

ポリビニルピロリドンは、L. Blecherら、Handbook of Water-Soluble Gums & Resins、R. L. Davidson編(McGraw-Hill、New York、1980)pp. 21/1～21/21に記載されており、この参考文献を参照により本明細書にその全体を援用する。ポリビニルピロリドンは、そのポリマー構造に基づいて様々な溶解特性を有する。長鎖ポリビニルピロリドンは、ポビドンとしても知られており、水およびいくつかの有機溶媒に良好な溶解性を有する。架橋ポリビニルピロリドンは、クロスポビドンとしても知られており、事実上全ての共通溶媒に不溶性である。ポリビニルピロリドンの可溶性形態および不溶性形態のどちらも、それぞれPlasdone(商標)およびPolyplasdone(商標)の商標でGAF Chemicals Company(Wayne、N.J.)から、ならびにKollidon(商標)の商標でBASF Aktiengesellschaft(Ludwigshafen、Germany)から市販されている。ポリビニルピロリドンの可溶性形態には、Plasdone(商標)K-25、Plasdone(商標)K-26/28、Plasdone(商標)K-29/32、PlasdoneV C-15、Plasdone(商標)C-30、Plasdone(商標)C-90、Kollidon(商標)12PF、Kollidon(商標)17PF、Kollidon(商標)25、Kollidon(商標)30、およびKollidon(商標)90グレード、医薬品産業用ポリビニルピロリドン、BASF Technical Bulletin MEF 129e、レジスター2、1986年5月(Bn)があり、これらの参考物を、参照により本明細書にその全体を援用する。

30

【0026】

ポリビニルピロリドンの可溶性形態は、本発明での使用に好ましい。好ましくは、約2,000～約1,500,000の範囲の平均分子量を有する可溶性ポリビニルピロリドンであり、より好ましくは、約1,000,000～約1,500,000の範囲の平均分子量を有するものである。さらに、異なる平均分子量の2種以上の可溶性ポリビニルピ

40

50

ロリドンの混合物を使用することができる。K o l l i d o n (商標) 90グレードは、本発明で利用するポリビニルピロリドンの好ましいグレードである。

【0027】

本発明の経口液体組成物は、約0.1w/v%～約20w/v%の可溶性ポリビニルピロリドン、より好ましくは約0.20w/v%～約2w/v%、最も好ましくは約0.5w/v%のポリビニルピロリドンを含む。本発明の経口液体組成物を作製するプロセスは、上記の規定範囲内のポリビニルピロリドンの添加を含む。

【0028】

好ましくは、ポリエチレングリコールとポリビニルピロリドンの総量の比は、約20:1であるべきである。

10

【0029】

プロピレングリコール

本発明の構成成分は、次式で表されるプロピレングリコールであり、
 $C_3H_8O_2$ または $HO - CH_2 - CH(OH) - CH_3$

その溶媒特性および/または湿潤剤特性については当技術分野でよく知られている。無色で粘性のある液体のプロピレングリコールは、水、アルコール、および多くの有機溶媒と混和する。プロピレングリコールは、苦味を有する。プロピレングリコールは、Hawley's Condensed Chemical Dictionary, pp. 970～971 (Richard J. Lewis, Sr. 改訂、第12版、1993) に記載されており、これを参照により本明細書に援用する。本発明での使用に適したプロピレングリコールは、いくつもの供給業者から入手可能であり、Dow Chemical はその1つである。

20

【0030】

本発明の経口液体組成物は、約1w/v%～約30w/v%のプロピレングリコール、より好ましくは約5w/v%～約20w/v%、最も好ましくは約10w/v%のプロピレングリコールを含む。本発明の経口液体組成物を作製するプロセスは、上記の規定範囲内のプロピレングリコールの添加を含む。

【0031】

医薬剤

本発明の組成物は、必須の構成成分として少なくとも1種の医薬剤を含有している。一般に、これらの医薬剤は、25で水に約4w/v%以下の溶解度を有する。本組成物に組み込むことができる有用なクラスの薬学的に活性な薬剤には、鎮痛薬、抗炎症剤、解熱薬、カルシウムチャネル遮断薬、-遮断薬、抗菌性物質、抗うつ薬、抗糖尿病薬、制吐薬、抗ヒスタミン剤、大脳刺激薬、鎮静薬、駆虫薬、去痰薬、利尿薬、うつ血除去薬、鎮咳薬、筋弛緩剤、抗パーキンソン病剤、気管支拡張薬、強心薬、抗生物質、抗ウイルス物質、栄養補充剤(ビタミン、ミネラル、脂肪酸、アミノ酸など)、およびこれらの混合物がある。非麻薬性鎮痛薬/非ステロイド性抗炎症薬から選択される医薬剤は、本発明において特に有用である。このような薬物の例は、1985年6月11日発行のSunshineらの米国特許第4,522,828号に開示されており、これを参照により本明細書にその全体を援用する。

30

【0032】

本発明において有用な好ましい医薬剤の例として、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、デキストロメトルファン、イブプロフェン、フェンプロフェン、フェノプロフェート(fenoprofert)、フルルビプロフェン、グアイフェネシン、フェニレフリン、インドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセン、これらの薬学的に許容できる塩、およびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。グアイフェネシンは、本発明での使用に特に好ましい。

40

【0033】

グアイフェネシンは、式: $C_{10}H_{14}O$ によって表され、水に可溶である親水性末端基および水溶性を制限する疎水性末端基を含む。グアイフェネシンは、組成物において約

50

0.4 w / v % ~ 約 6 w / v % の量で、好ましくは約 2 w / v % ~ 約 4 w / v % の量で使用することができる。本発明での使用に適したグアイフェネシンは、いくつもの供給業者から入手可能であり、Rhodia Operations SAS (Aubervilliers, France) はその 1 つである。

【0034】

グアイフェネシンは、水に可溶な医薬剤であり、25 で水に約 4 重量 % の溶解度を有する。しかし、低温では飽和溶液が沈澱する傾向があることがよく知られている。濃縮された風邪および咳用経口液体組成物において、特に低温で、溶液からグアイフェネシンが沈澱することは、多くの製造業者および販売業者にとって問題である。市販組成物におけるグアイフェネシンの沈澱問題に関する多くの消費者の苦情が、本発明の研究および開発につながった。この問題はさらに複雑なことに、組成物の成分変化が、組成物中の追加の医薬剤、例えばフェニレフリン H C 1 などの化学安定性に影響を及ぼした。

10

【0035】

好ましくは、フェニレフリンは塩形態である。適切な塩形態として、フェニレフリン塩酸塩 (H C 1)、臭化水素酸塩 (H B r)、酒石酸水素塩 (bitartarate)、およびタンニン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、フェニレフリンは、約 0.001 w / v % ~ 約 2.5 w / v % の量で使用する。

【0036】

本発明における包含に適したフェニレフリンは、Boehringer Ingelheim (Ridgefield, CT) など、複数の商業的供給業者から入手可能である。

20

【0037】

本明細書では、w / v パーセントは、次式によって決定されるパーセンテージを意味する。

$$w / v \% = \text{構成成分の重量 (グラム)} / \text{組成物の体積 (ミリリットル)} \times 100$$

【0038】

したがって、例えば、1 w / v % のフェニレフリンは、経口液体組成物 100 ml 中にフェニレフリン 1 グラムがあることを意味する。

【0039】

グアイフェネシンおよびフェニレフリンと一緒に、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリビニルピロリドンを含む液体組成物は、かなり単純な液体組成物であるように見え得るが、薬剤自体間の相互作用および追加成分との相互作用が、液体組成物への薬剤の溶解性、薬剤の安定性、および消費者にとっての風味を悪化させる。

30

【0040】

ポリエチレングリコール、特に P E G (商標) 400、およびプロピレングリコールは、グアイフェネシンの沈澱を阻止するのに役立つが、苦味があり、フェニレフリンを分解するアルデヒド不純物、例えばホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドなどを含有する。

【0041】

ポリビニルピロリドンは、液体および液体が充填された軟質ゲル中における高濃縮医薬剤の沈澱を阻止するのに非常に有効な薬剤と考えられている。ポリビニルピロリドンが、高濃度のアセトミノフェンを含有する、液体が充填された軟質ゲルカプセル中の結晶化を阻止するのに不可欠であるということが、R. P. Scherer に譲渡された米国特許第 5,505,961 号に開示されている。PCT 出願 WO 93/00072 号、Coapman は、可溶化が困難であると考えられる医薬活性物を可溶性にするプロセスを開示している。このプロセスは、活性剤の可溶化および沈澱の防止を補助するためにポリビニルピロリドンを必要とする。類似の制限が、Dhabhar による PCT 出願 WO 95/23595 号に記載されているアセトアミノフェン溶液に関して開示されており、この中で、ポリビニルピロリドンは、Dhabhar の特許の主題である組成物の必須構成成分として開示されている。しかし、ポリビニルピロリドンは、グアイフェネシンの沈澱を

40

50

阻止する一方、フェニレフリンを分解するアルデヒド不純物を含有することもある。ポリビニルピロリドンはまた、グリコールの苦味をマスキングするのに役立ち得る。

【0042】

好ましくは、ポリビニルピロリドンとグアイフェネシンの総量の比は、本発明の組成物中にフェニレフリンが存在しない場合は約1:2にすべきである。フェニレフリンが存在する場合、ポリビニルピロリドンとグアイフェネシンの総量の比は、本発明の組成物において約1:8であるべきである。

【0043】

追加の医薬剤および成分

食味性を向上させるために人工甘味料を付与することができる。本発明者らは、理論に拘泥するものではないが、従来の糖が水ベースの組成物中でフェニレフリンの分解の一因となっている可能性があると考えていることから、甘味料としての使用には、従来の糖甘味料を使用するよりも人工甘味料の方が好ましい。適切な人工甘味料として、スクラロース、サッカリン塩、シクラマート、アセスルファームK、ジペプチド系甘味料、アスパルテーム、およびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。スクラロースは、効力の高い甘味料であり、組成物中での使用に特に適している。スクラロースは、例えば、約0.01w/v%~約0.4w/v%の量で使用され得る。人工甘味料の適切な量は、人工甘味料の性質および甘味効力、ならびに組成物の目標とする官能性によって変わる。当業者は、甘味料の特徴および使用する甘味料の量を決定する方法に精通している。

【0044】

場合により、グリセリンおよびソルビトールが、風味をマスキングするために組成物の溶液および懸濁液の実施形態において使用されていてもよい。しかし、グリセリンおよびソルビトールは、フェニレフリンの分解の一因であるアルデヒド不純物を含有している。一実施形態では、組成物は、ソルビトールより多くのグリセリンを含有する。本発明者らは、理論に拘泥するものではないが、ソルビトールの量が減少すると、フェニレフリンの安定性が促進すると考えている。組成物は、最大45w/v%までのグリセリンおよび最大約50w/v%までのソルビトールを含有し得る。ソルビトールの量を減少させた例示的な実施形態では、組成物は、約18w/v%~約30w/v%のグリセリンおよび約3w/v%~約25w/v%のソルビトールを含有し得る。本明細書では、ソルビトールおよびグリセリンの量は、ソルビトールおよびグリセリンの標準的な市販調製品の量である。市販のソルビトール(例えば、S P I P o l y o l s、321 C h e r r y L a n e N e w C a s t l e、D e l . 1 9 7 2 0 またはR o q u e t t e F r e v e s 6 2 0 8 0 L e s t r e w、F r a n c e から得られる)は、70%ソルビトールである水ベースの組成物である。市販のグリセリン(例えば、D o w C h e m i c a l C o .、2 0 3 0 D o w C e n t e r、M i d l a n d、M i c h . 4 8 6 7 4 またはL y o n d e l l、1 2 2 1 M c K i n n e y S t .、H o u s t o n、T e x . 7 7 2 5 3 から得られる)は、96パーセントグリセリンである。当業者は、これらの市販調製品、および使用する異なるグリセリン調製品(例えば99%グリセリンなど)または異なるソルビトール調製品の量を調整する方法に精通している。

【0045】

組成物は、1種または複数の追加の医薬剤(「活性物」、「活性剤」、「薬剤」、「治療剤」、「薬物」とも呼ばれる)を含有し得る。さらに、医薬剤という用語は、単一種の薬剤または複数の薬剤を指し得る(例えば、組成物中の薬剤の総数が3超であり得る)。溶液である組成物の実施形態では、いずれの追加薬剤も水溶性であるべきである。水溶性医薬剤は、M e r c k I n d e x により水に可溶であることが示されている医薬剤を意味する。懸濁液の実施形態における追加薬剤は、水溶性でも、水にわずかに可溶でも、または水性媒体に不溶でもよい。

【0046】

適切な追加の医薬剤には、鎮痛薬、うっ血除去薬、去痰薬、鎮咳薬、解熱薬、抗炎症剤、咳止め、および抗ヒスタミン剤がある。

10

20

30

40

50

【0047】

本発明の実施に有用な抗ヒスタミン剤として、クロルフェニラミン（マレイン酸塩）、プロムフェニラミン（マレイン酸塩）；デクスクロルフェニラミン（マレイン酸塩）、デクスプロムフェニラミン（マレイン酸塩）、トリプロリジン（HCl）、ジフェンヒドラミン（HCl、クエン酸塩）、ドキシラミン（コハク酸塩）、トリペレナミン（HCl）、シプロヘプタチン（c y p r o h e p t a t i n e）（HCl）、クロルサイクリジン（HCl）、プロモジフェンヒドラミン（HCl）、フェニンダミン（酒石酸塩）、ピリラミン（マレイン酸塩、タンニン酸塩）、アザタジン（マレイン酸塩）；アクリバストン、アステミゾール、アゼラスチン、セチリジン、エバスチン、フェキソフェナジン、ケトチフェン、カルビノキサミン（マレイン酸塩）、デスロラタジン、ロラタジン、フェニラミンマレイン酸塩、トンジルアミン（HCl）、ミゾラスチン、およびテルフェナジンが（これらの好ましい塩形態に加えて）挙げられるが、これらに限定されない。
10

【0048】

本発明の実施に有用な鎮咳薬として、クロフェンジアノール（c h l o p h e n d i a n o l）、カラミフェン（エジル酸塩（e d i y l a t e））、デキストロメトルファン（HBr）、ジフェンヒドラミン（クエン酸塩、HCl）、コデイン（リン酸塩、硫酸塩）、およびヒドロコドンが（これらの好ましい塩形態に加えて）挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

本発明の実施に有用なうっ血除去薬として、プロイドエフェドリン（HCl、硫酸塩）、エフェドリン（HCl、硫酸塩）、フェニレフリン（酒石酸水素塩、タンニン酸塩、HBr、HCl）、およびフェニルプロペノールアミン（p h e n y l p r o p e n o l a m i n e）（HCl）が（これらの好ましい塩形態に加えて）挙げられるが、これらに限定されない。
20

【0050】

本発明の実施で使用することができる去痰薬として、抱水テルピン、グアイフェネシン（グリセロール、グアヤコール塩）、カリウム（ヨウ化物、クエン酸塩）、およびグアイコールスルホン酸（g u a i c o l s u l f o n a t e）カリウムが（これらの好ましい塩形態に加えて）挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

本発明の実施で使用することができる非ステロイド系抗炎症薬（N S A I D S）として、プロピオン酸誘導体、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、スプロフェン、フルプロフェン、およびフェンブフェンなど；酢酸誘導体、例えば、トルメチンナトリウム、ゾメピラック、スリンダク、およびインドメタシンなど；フェナム酸誘導体、例えば、メフェナム酸およびメクロフェナム酸ナトリウムなど；ビフェニルカルボン酸誘導体、例えば、ジフルニサルおよびフルフェニサールなど、ならびにオキシカム、例えば、ピロキシカム、スドキシカム、およびイソキシカムなどが挙げられるが、これらに限定されない。
30

【0052】

本発明の実施で使用することができるC o x 2 阻害剤として、セレコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブが挙げられるが、これらに限定されない。
40

【0053】

本発明の実施で使用することができる鎮痛薬として、アスピリン、アセトミノフェン（a c e t o m i n o p h e n）、フェナセチン、およびサリチル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0054】

懸濁液の実施形態の懸濁系中に懸濁することができる実質的に不溶性の医薬剤の例として、ナブメトン、グリメビリド、ジクロフェナク、ピロキシカム、およびメロキシカン（m e l o x i c a n）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

50

組成物中にグアイフェネシンおよびフェニレフェリン(phenylephrine)に加えて含むことができる上述の医薬剤化合物のうち、特に好ましい化合物を、特許請求する医薬組成物中へそれらを包含させるのに好ましい範囲と共に以下に記載する。

【0056】

クロルフェニラミンは、医薬組成物において約0.01w/v%～約0.05w/v%の量で使用され得る。好ましくは、クロルフェニラミンは、医薬組成物において使用する場合、約0.01w/v%～0.03w/v%の量で存在する。

【0057】

マレイン酸クロルフェニラミンは、医薬組成物において、好ましくは約0.01w/v%～約0.03w/v%の量で使用され得る。

10

【0058】

マレイン酸プロムフェニラミンは、医薬組成物において、好ましくは約0.01w/v%～約0.03w/v%の量で使用され得る。

【0059】

デキストロメトルファンHBrは、医薬組成物において、好ましくは約0.05w/v%～約0.250w/v%の量で使用され得る。

20

【0060】

クロフェンジアノール(chlorphenendanol)は、組成物において約0.1w/v%～約1w/v%の量で、好ましくは約0.25w/v%～約0.5w/v%の量で使用され得る。

【0061】

ジフェンヒドラミンは、組成物において約0.2w/v%～約2w/v%の量で、好ましくは約0.5w/v%～約1w/v%の量で使用され得る。

【0062】

プロムフェニラミンは、組成物において約0.016w/v%～約0.16w/v%の量で、好ましくは約0.02w/v%～約0.08w/v%の量で使用され得る。

【0063】

ロラタジンは、組成物において約0.02w/v%～約0.4w/v%の量で、好ましくは約0.1w/v%～約0.2w/v%の量で使用され得る。

30

【0064】

アスピリンは、組成物において約0.8w/v%～約1.3w/v%の量で、好ましくは約3.2w/v%～約7.2w/v%の量で使用され得る。

【0065】

ドキシラミンは、組成物において約0.1w/v%～約1w/v%の量で、好ましくは約0.25w/v%～約0.5w/v%の量で使用され得る。

【0066】

アセトアミノフェンは、組成物において約0.12w/v%～約1.3w/v%の量で、好ましくは約1.2w/v%～約4w/v%の量で使用され得る。

【0067】

組み込まれる医薬剤化合物の量は、当業者に公知の従来の投与量である。さらに、米国での使用を意図する医薬組成物では、医薬剤の量は、好ましくは、このような化合物の投与量に関して適用されるFDAの規則に従う。

40

【0068】

医薬剤化合物は、好ましくは、公定書グレード、例えば、N.F.（国民医薬品集）またはU.S.P.（米国薬局方）のグレードなどであるが、これらに限定されない。

【0069】

当業者に公知の賦形剤が、本発明の実施に有用であり得る。そのような賦形剤として、例えば、グリセリンなどの湿潤剤、甘味料、泡消剤、緩衝液、電解質、安息香酸ナトリウムおよびエデト酸二ナトリウムなどの保存剤、抗酸化剤、風味マスキング剤、ならびに様々なフレーバリング剤および着色剤が挙げられるが、これらに限定されない。場合により

50

、いくつかの実施形態は、粘度調整剤、例えば、グリセリン、キサンタン、および／もしくはポビドンなど；ならびに／または高密度化剤、例えば、ソルビトールもしくはグリセリンなどを含んでいてもよい。

【0070】

適切なフレーバリング剤の例として、ミントなど（すなわちペパーミントなど）の天然および人工のフレーバー、メントール、チョコレート、人工のチョコレート、バブルガム、人工と天然の両方の果実フレーバー（すなわち、チェリー、ブドウ、オレンジ、イチゴなど）、およびこれらの2種以上の組合せ物が挙げられるが、これらに限定されない。アルデヒド官能基を有するフレーバリング剤を避けることが好ましい（例えば、アルデヒドを含有しない香味剤の使用が好ましい）。フレーバリング剤は、組成物の微量構成成分として、組成物に口あたりの良いフレーバーをもたらすのに有効な量で一般に加えられる。典型的には、フレーバリング剤は、組成物において約0w/v%～約5w/v%の範囲の量で存在する。

【0071】

場合により、酸化防止剤が、組成物において使用されていてもよい。没食子酸プロピルは、組成物中での使用に適した酸化防止剤の代表例である。

【0072】

本発明に有用な保存剤として、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウムなどのソルビン酸塩、エデト酸塩（エチレンジアミン四酢酸またはEDTAの塩としても知られる、例えばエデト酸二ナトリウムなど）、塩化ベンザルジオニウム（benzal dionium）、およびパラベン（メチル、エチル、プロピル、およびブチルp-ヒドロキシ安息香酸エステルなど）が挙げられるが、これらに限定されない。上に列挙した保存剤は代表的なものであるが、各保存剤は、保存剤の適合性および効能を保証するために各製剤において実験的に評価しなければならない。医薬製剤中の保存剤の効能を評価する方法は、当業者に公知である。安息香酸ナトリウムおよびエデト酸二ナトリウムが、現在の好ましい保存剤成分である。

【0073】

保存剤は、一般に医薬組成物100ml当たり最大1グラムまでの量で存在する。好ましくは、保存剤は、組成物の約0.01w/v%～約0.4w/v%の範囲の量で存在する。典型的には、保存剤の安息香酸ナトリウムは、例えば、組成物の約0.1w/v%～約0.2w/v%の範囲で存在するであろう。安息香酸ナトリウムは、組成物の例示的な実施形態において約0.1w/v%の濃度で使用した。

【0074】

クエン酸ナトリウムは、組成物において使用することができる緩衝剤の代表例である。pHを約pH2～約pH5の範囲に維持するために、組成物を緩衝することは好ましい。より好ましくは、pHを約3.2～約3.8の範囲で維持する。最も好ましくは、pHは約3.5である。

【0075】

着色剤もまた、組成物に魅力的な色を与えるために、医薬組成物中に組み込むことができる。着色剤は、組成物中の他の成分との化学的不適合性を避けるように選択すべきである。適切な着色剤は当業者に周知である。

【0076】

いくつかの実施形態、特に懸濁液の実施形態では、懸濁成分の表面を修飾するために、界面活性剤などの表面修飾剤を医薬組成物中で使用することができる。このような表面修飾は、懸濁粒子の不可逆的な凝集を減少させる助けになると考えられる。界面活性剤は、イオン性界面活性剤でも、非イオン性界面活性剤でも、またはこれらの混合物でもよい。例示的な界面活性剤として、ポリソルベート（ツイーン）、Span（商標）、トガ（toga）、レシチン、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、および中鎖モノノジ-グリセリドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0077】

10

20

30

40

50

典型的には、懸濁液の実施形態はさらに、粘度調整剤を含む。適切な粘度調整剤として、キトサン、キサンタン、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (hydroxypropylmethylcellulose) (H P M C) 、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C) 、ヒドロキシエチルセルロース (H E C) ; 例えば、グアル、コンニャク、ローカストビーンガム、およびマムマン (mammman) などのグラクトマンノン (galactomannan) 、微結晶性セルロース、ならびにこれらの組合せ物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

本発明での使用に適したキサンタンガムは、例えば、キサンタモナス・カペストリス (Xanthamonas capestris) によって產生されるキサンタンガムなどの高分子量多糖である。キサンタンガムは、商品であり、例えば、商標名 Rhodigel (商標) で Rhodia , Inc. などの製造業者から、および Kelco (商標) で Merck の事業部門から入手可能である。Rhodigel (商標) 80 薬品グレードは、本発明の実施での使用に適した 1 つの特定の市販製品の代表例である。

【0079】

微結晶性セルロースは、商品名 Avicel V (商標) で FMC (1735 Market Street, Philadelphia, Pa. 19103) などの供給業者から市販されている。

【0080】

使用する粘度調整剤の量は、組成物の所望の「濃厚さ (thickness) 」および使用する粘度調整剤のタイプによって変わる。粘度調整剤を組み合わせて、使用することができる。例えば、粘度が約 1500 ~ 約 4500 cps の例示的な実施形態では、粘度調整剤として、最大約 1.0 w/v %までのキサンタンガムを使用することができ、最大約 3.0 w/v %までの微結晶性セルロースを使用することができる。

【0081】

調整剤の構造が負に帯電した部分が反応に容易に使用できるような状態である場合、かなりの大きさで存在する負に帯電した部分または負電荷にイオン化する傾向のある部分を有する粘度調整剤を避けることが好ましい。

【0082】

懸濁液は、水に実質的に不溶性の薬剤を含む組成物の調製に有用である。懸濁液の実施形態では、フェニレフリンは、水性媒体中に溶解する。組成物は、水性媒体中に溶解した 1 種もしくは複数の第 2 の薬剤を含有してもよく、かつ / または 1 種もしくは複数の実質的に水に不溶性の第 2 の薬剤が組成物中に懸濁されていてもよい。懸濁液の実施形態では、懸濁した実質的に不溶性の薬剤成分と水性媒体中に溶解した任意の可溶性薬剤成分との両方が、薬剤成分が医薬組成物中に実質的に均一に分布するように分配されることが好ましい。

【0083】

水性組成物中に実質的に不溶性であり、懸濁液を形成すると考えられる例示的な医薬剤として、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ナブメトン、グリメピリド、ジクロフェナク、ピロキシカム、およびメロキシカンが挙げられるが、これらに限定されない。このリストに記していない医薬剤に関して、水性組成物に実質的に不溶性の医薬剤は、Merck Index により水に比較的不溶性または不溶性として示される医薬剤を意味する。

【0084】

典型的には、組成物の溶液および懸濁液の形態は、処置を必要とする患者に 10 mL の用量単位で与えられるが、他の用量単位も同様に適切である場合がある。用量単位は、年齢、体重、および医師により関連すると判断された他の健康パラメータに基づいて、単回の用量単位または複数回の用量単位として与えることができる。

【0085】

軟質ゼラチンカプセル

10

20

30

40

50

本発明の可溶性医薬組成物は、妥当な期間にわたり組成物を実質的に含有することができる任意の従来の軟質ゼラチン殻内に封入することができる。場合により、軟質ゼラチン殻は、カプセルの美的品質を高めるために本質的に透明である。軟質ゼラチン殻は、ゼラチン、可塑剤、および水などの周知の必須構成成分、ならびに参照により本明細書にその全体を援用する1996年6月16日にDhabhahに発行された米国特許第5,484,606号に記載されるような任意選択の構成成分を含むことができる。

【0086】

溶解性

得られた濃縮経口液体組成物（またはフィル）は可溶性医薬剤の飽和溶液なので、特に低温、例えば4以下などで、溶解していた可溶性医薬剤が溶液から沈澱する傾向がある。

10

【0087】

グアイフェネシンの沈澱およびフェニレフリンHC1の安定性低下の問題を解決するためにいくつかの手法が試みられたが、これらの問題を解決するには至らなかった。粘度の調整を検討したが、低温安定性を向上させて得られた組成物は、口あたりの悪い粘度であったため、実用可能な市販の組成物とみなされなかった。

【0088】

2つのグレードのポロキサマーおよびいくつかのグレードのポリビニルピロリドンを含めて、沈澱阻止剤として使用されるいくつかの材料が考えられた。しかし、ポリビニルピロリドンが製造の副生成物としてアセトアルデヒドを含むので、文献および特許などの公表されている従来技術は、ポリビニルピロリドンをフェニレフリンと一緒に使用することを避けて教示している。アルデヒド、特にホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドは、フェニレフリンHC1と反応し、フェニレフリンHC1の安定性を低下させることが知られている。ホルムアルデヒドは、ポリビニルピロリドンおよびポリエチレングリコール中にも存在する。主なフェニレフリン分解物は、アルデヒドとの反応によって形成される。特に、フェニレフリンは、ホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドと反応して、イソキノリン化合物を形成する。

20

【0089】

グアイフェネシンの沈澱を阻止するポリエチレングリコール、プロピレングリコールの好ましい濃度を決定するために、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびエタノールなどの共溶媒の様々なレベルを使用して、前製剤化トリモーダル溶解性実験を行った。本発明にとって、エタノールは、製造および商業マーケティング目的の理由から好ましい成分ではなく、したがって、エタノールの実験は終了した。プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールの好ましい濃度が各々約5w/v%～約20w/v%、より好ましくは各々約10w/v%～約15w/v%であることを見出した。したがって、グリセリンおよびポリビニルピロリドンの使用を含む、追加の製剤化作業が必要であった。以下の実施例に示すように、グリセリンはグアイフェネシンの可溶化に役立たなかつたが、ポリビニルピロリドンの添加は、低温（4および-20）でのグアイフェネシンの沈澱阻止に役立った。次いで、本出願人らは、以下の実施例において溶解性および安定性の両方に関する組成物の実験を実施する。

30

【0090】

グアイフェネシンの溶解性問題の次は、フェニレフリンHC1の化学安定性に関する問題であった。フェニレフリンHC1の%、およびフェニレフリンHC1に関連する不特定の全分解物を解析計算するために、カチオン交換高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）アッセイを使用した。表2は、試験した各試料組成物から収集したデータポイントから計算した平均値を含む。それぞれのデータポイントは、以下の実施例に開示している。

40

【0091】

貯蔵、出荷、および他の商業的要件により、安定性および溶解性の期間は、可能な限り長くあるべきであり、好ましくは少なくとも12日、より好ましくは少なくとも14日である。

50

【0092】

本発明において、用語「目視できる (visible)」は、観察可能、検出可能、または肉眼で見ることができることを意味する。本発明において、用語「目視されない (visibly free)」は、観察不可能、検出不可能、または肉眼で見えないことを意味する。

【0093】

組成物2は、グアイフェネシンの沈澱が目視できない期間が最長の22日であったが(表1を参照)、フェニレフリン分解物の平均量が他の組成物より高かった(表2を参照)。フェニレフリン分解物の量は、ポリビニルピロリドンの濃度を増大させたときに増大することが観察された(表2を参照)。

10

【0094】

フェニレフリン分解物の通常の工業的許容レベルは、約8%である。以下に説明し、表2に示すように、フェニレフリンHC1の分解レベルは、2w/v%のポリビニルピロリドンのプロトタイプ(実施例2の組成物2)において観察された。原材料中の不純物の量は可変であると仮定して、本出願人らは、フェニレフリンHC1の安定性への悪影響を避けるために最小量のポリビニルピロリドンを用いて製品を製剤化することに決めた。約0w/v%~約4w/v%の範囲の様々なレベルのポリビニルピロリドンを実験した。多くの実験の後、ポリビニルピロリドンの好ましい濃度は約0.5w/v%であると決定した。

【0095】

20

組成物4は、約0.5w/v%のポリビニルピロリドン、約10w/v%のポリエチレングリコール、および約10w/v%のプロピレングリコールを含み、4で少なくとも62日間および-20で14日間物理的に安定(例えば、全薬剤が溶液のまま)であり続けた。表1の組成物4は、商業規格に求められる最低限の2週間の非常に好ましい安定性を満たした。

【0096】

プロセス

大量の医薬剤およびポリビニルピロリドンを水性溶液に添加すると、製造上の問題が生じる。本出願人の革新的な手法は、インライン高剪断ミキサー、好ましくはSilvererson Flashbend(商標)(FLB30)を使用して行われた。

30

【0097】

本発明の組成物は、単純な混合により調製する。成分を、機械攪拌器(例えば、Lightheadミキサー)を装備した容器中で混合し、この容器に目盛りを付け、最終体積を示す印を付けた。最初に、ポリビニルピロリドン、好ましくはProvidone(商標)K-90を、インライン高剪断ミキサー(Silvererson Flashbend(商標)(FLB30))によって所定量の水が入っている容器中に分散させた。次いで、グアイフェネシンを溶液に添加し、溶解させ、続いて、目標の最終体積よりも実質的に少ない一定分量の水を添加した。次に、プロピレングリコールを混合しながら添加し、次いで、ポリエチレングリコールを混合しながら添加する。追加成分を順次添加するか、または他の成分と事前混合し、その後、医薬用液体薬物の技術分野において周知の製造プロセスに基づいて添加する。混合の均一性は、安定した屈折率を監視するシステムなど、周知の基準によって判断する。着色剤は、主容器に直接添加してもよいし、または少量の水と事前混合してから主容器に添加してもよい。他の全ての成分を添加し、十分に混合して溶解させた後、組成物の全体積を所定の最終体積にするために水を添加し、混合を約30分間継続して、合計混合時間を約4時間とする。

40

【実施例】

【0098】

以下の実施例はさらに、本発明の範囲内にある実施形態を記載し、実証するものである。これらの実施例は、説明のためだけに挙げたものであり、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなくその多くの変形が可能なので本発明の限定と解釈すべきではない。

50

【0099】

試料組成物を冷蔵庫(4)および冷凍庫(-20)に入れ、目視できる沈澱を1日1回監視した。表1は、本組成物に関してグアイフェネシンの沈澱が目視できない、すなわち言い換えると、4および-20で組成物にグアイフェネシンの沈澱が目視されない日数を示している。以下の実施例は、グアイフェネシン、フェニレフリン、および様々な量のポリビニルピロリドンの間の相互作用の効果を示している。様々な組成物において使用する薬剤および成分の不純物のばらつきは分析しなかった。

【0100】

(実施例1)

組成物1は、0w/v%のポリビニルピロリドン、約10w/v%のポリエチレングリコール、および約10w/v%のプロピレングリコールを含む。グアイフェネシンの沈澱は、-20で11日間および4で50日間肉眼で見えなかった。(表1を参照)。

【0101】

フェニレフリンの分解を判定する化学安定性試験は、組成物1について行わなかった。

【0102】

【表1】

組成物1	量(w/v%)
デキストロメトルファンHBr	0.20%
グアイフェネシン	4.00%
フェニレフリンHCl	0.10%
プロピレングリコール	10.00%
ポリエチレングリコール	10.00%
ポリビニルピロリドン(K-90)	0.00%
クエン酸	0.90%
キサンタン(Xanthum)ガム	0.10%
メントール	0.02%
グリセリン	24.07%
FD&C Red #40	0.01%
香味剤	0.80%
安息香酸ナトリウム	0.10%
クエン酸ナトリウム	0.20%
ソルビトール	20.00%
スクラロース	0.20%
水	q.s.

「q.s.」は、ラテン語「quantum satis(適量)」または「sufficient quantity(十分な量)」の略語である。

【0103】

方法

組成物1は、単純な混合により調製する。成分を、機械攪拌器(例えば、Ligh tin miniミキサー)を装備した容器中で混合し、この容器に目盛りを付け、最終体積を示す印を付けた。所定量の水を容器に添加する。次いで、グアイフェネシンを溶液に添加し、溶解させ、続いて、目標の最終体積よりも実質的に少ない一定分量の水を添加する。次に、プロピレングリコールを混合しながら添加し、次いで、ポリエチレングリコールを混合し

10

20

30

40

50

ながら添加する。追加成分を順次添加するか、または他の成分と事前混合し、その後、医薬用液体薬物の技術分野において周知の製造プロセスに基づいて添加する。混合の均一性は、安定した屈折率を監視するシステムなど、周知の基準によって判断する。着色剤は、主容器に直接添加してもよいし、または少量の水と事前混合してから主容器に添加してもよい。他の全ての成分を添加し、十分に混合して溶解させた後、組成物の全体積を所定の最終体積にするために水を添加し、混合を約2時間継続する。

【0104】

(実施例2)

組成物2は、約2w/v%のポリビニルピロリドン、約10w/v%のポリエチレングリコール、および約10w/v%のプロピレングリコールを含む。グアイフェネシンの沈澱は、-20で約22日間および4で少なくとも62日間肉眼で見えなかった。本出願人らは、62日後に目視検査を終了した。

10

【0105】

本出願人らは、全く同じように調製した組成物2の2つの開発上の試料について40および75%相対湿度で3ヶ月の期間にわたって2つの安定性試験を行った。表2に示すように、フェニレフリンの平均分解度は、不特定の全てのフェニレフリン分解物が約3%であり、データからの計算では約1.97%～約4.11%の範囲であり、フェニレフリンの減少が約6%であり、データからの計算では約5.28%～約7.20%の範囲であることが観察された(表2の組成物2を参照)。

【0106】

20

【表2】

組成物2	量(w/v%)	
デキストロメトルファン HBr	10	0.20%
グアイフェネシン		4.00%
フェニレフリン HCl		0.10%
プロピレングリコール		10.00%
ポリエチレングリコール		10.00%
ポリビニルピロリドン(K-90)		2.00%
クエン酸		0.90%
キサンタン(Xanthum)ガム		0.10%
メントール		0.02%
グリセリン		24.07%
FD&C Red #40	20	0.01%
香味剤		0.80%
安息香酸ナトリウム		0.10%
クエン酸ナトリウム		0.20%
ソルビトール		20.00%
スクラロース	30	0.20%
水		q.s.

【0107】

組成物2は、単純な混合により調製する。成分を、機械攪拌器(例えば、Lightningミキサー)を装備した容器中で混合し、この容器に目盛りを付け、最終体積を示す印を付けた。最初に、ポリビニルピロリドンを、インライン高剪断ミキサーを介して所定量の水が入っている容器に注いだ。次いで、グアイフェネシンを溶液に添加し、溶解させ、続いて、目標の最終体積よりも実質的に少ない一定分量の水を添加した。次に、プロピレングリコールを混合しながら添加し、次いで、ポリエチレングリコールを混合しながら添加した。他の成分を混合しながら順次添加する。着色剤は、主容器に直接添加してもよいし、または少量の水と事前混合してから主容器に添加してもよい。他の全ての成分を添加し、十分に混合して溶解させた後、組成物の全体積を所定の最終体積にするために水を添加し、混合を約2時間継続する。

【0108】

(実施例3)

組成物3は、約1w/v%のポリビニルピロリドン、約10w/v%のポリエチレングリコール、および約10w/v%のプロピレングリコールを含む。グアイフェネシンの沈澱は、-20で約14日間および4で約45日肉眼で見えなかった。本出願人らは、45日後に目視検査を終了した。

50

【0109】

本出願人らは、全く同じように調製した組成物3の2つの試料について40および75%相対湿度で3カ月の期間にわたって2つの安定性試験を行った。表2に示すように、フェニレフリンの平均分解度は、不特定の全てのフェニレフリン分解物が約2.27%であり、データからの計算では約1.99%～約2.55%の範囲であり、フェニレフリンの減少が約5%であり、データからの計算では約4.8%～約5.2%の範囲であることが観察された(表2の組成物3を参照)。

【0110】

【表3】

組成物3	量(w/v%)
デキストロメトルファンHBr	0.20%
グアイフェネシン	4.00%
フェニレフリンHCl	0.10%
プロピレングリコール	10.00%
ポリエチレングリコール	10.00%
ポリビニルピロリドン(K-90)	1.00%
クエン酸	0.90%
キサンタン(Xanthum)ガム	0.10%
メントール	0.02%
グリセリン	24.07%
FD&C Red #40	0.01%
香味剤	0.80%
安息香酸ナトリウム	0.10%
クエン酸ナトリウム	0.20%
ソルビトール	20.00%
スクラロース	0.20%
水	q.s.

10

20

30

40

【0111】

組成物3は、実施例2に記載した調製方法を使用して調製することができる。

【0112】

(実施例4)

組成物4は、約0.5w/v%のポリビニルピロリドン、約10w/v%のポリエチレングリコール、および約10w/v%のプロピレングリコールを含む。グアイフェネシンの沈澱は、-20で約14日間および4で少なくとも62日間肉眼で見えなかった。4で少なくとも62日間は、組成物にグアイフェネシンの沈澱が目視されず、-20で14日間は、組成物にグアイフェネシンの沈澱が目視されない。本出願人らは、62日

50

後に目視検査を終了した。本出願人らは、-20で14日目に試料組成物中に目視できる沈澱を観察した後、冷凍庫から試料組成物を取り出し、試料組成物を室温(22)に温めた。本出願人らは、試料組成物中の全ての沈澱が24時間以内に可溶化して溶液に戻ったことを目視で観察した。試料組成物についてそれ以上目視観察を行わなかった。

【0113】

本出願人らは、全く同じように調製した組成物4の3つの試料について40および75%相対湿度で3カ月の期間にわたって3つの安定性試験を行った。表2に示すように、フェニレフリンの平均分解度は、不特定の全てのフェニレフリン分解物が約2%未満であり、データからの計算では約1.59%～約1.76%の範囲であり、フェニレフリンの減少が平均2%未満、より詳細にはフェニレフリンの減少が平均約1.3%であり、データからの計算では約0.73%～約1.94%の範囲であることが観察された(表2の組成物4を参照)。

【0114】

【表4】

組成物4	量(w/v%)
デキストロメトルファンHBr	0.20%
グアイフェネシン	4.00%
フェニレフリンHCl	0.10%
プロピレングリコール	10.00%
ポリエチレングリコール	10.00%
ポリビニルピロリドン(K-90)	0.50%
クエン酸	0.90%
キサンタン(Xanthum)ガム	0.10%
メントール	0.02%
グリセリン	24.07%
FD&C Red #40	0.01%
香味剤	0.80%
安息香酸ナトリウム	0.10%
クエン酸ナトリウム	0.20%
ソルビトール	20.00%
スクラロース	0.20%
水	q.s.

【0115】

組成物4は、実施例2に記載した調製方法を使用して調製することができる。

【0116】

【表5】

表1

4°Cおよび-20°Cでグアイフェネシンの沈澱が観察されなかった日数

組成物番号(% PVP)	-20°Cで沈澱が観察されなかった日数	4°Cで沈澱が観察されなかった日数
組成物 1 (0%)	11	50
組成物 2 (2%)	22	62+
組成物 3 (1%)	14	45+
組成物 4 (0.5%)	14	62+

【0117】

試料組成物を冷蔵庫(4)または冷凍庫(-20)に入れ、沈澱を1日1回監視した。グアイフェネシンの沈澱は、上記の表1に記した日数まで肉眼で見えなかった。

【0118】

【表6】

表2

組成物番号	40°C /75%RHにおける時間(月)	不特定の全てのフェニレフリン(phenylephrine)(PE)分解物の平均	PE減少の平均(%初期-%3カ月)
1	未試験	未試験	未試験
2	3	約3%	約6%
3	3	約2%	約5%
4	3	約2%未満	約2%未満

RH=相対湿度

%初期=新たに混合した組成物の初期試験時に存在するフェニレフリン(PE)の%

%3カ月=新たに混合した組成物の初期試験から3カ月後に存在するフェニレフ

リン(PE)の%

【0119】

理解を明確にするために前述の発明を説明および例示として多少詳しく記載したが、ある種の変更および改変が添付の特許請求の範囲内で実施され得ることは明白である。本発明を実施する前述の方法の改変は、当業者にとって明白であり、以下の特許請求の範囲内に含まれることを意図するものである。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/32	(2006.01) A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/10	(2006.01) A 6 1 K 47/10
A 6 1 P	31/16	(2006.01) A 6 1 P 31/16
A 6 1 P	31/12	(2006.01) A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	11/14	(2006.01) A 6 1 P 11/14
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01) A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(72)発明者 ゲーリー ロバート アジシム

アメリカ合衆国 2 3 2 3 3 ヴァージニア州 リッチモンド市 タートル・クリーク・ドライブ
2 1 0 9 ユニット # 5

(72)発明者 ロバート アラン フリードライン

アメリカ合衆国 2 3 2 2 3 ヴァージニア州 リッチモンド市 ノース・3 3 r d ・ストリート
7 1 7

(72)発明者 シヴァンジ ヴィジャイクマール パテル

アメリカ合衆国 2 3 2 2 1 ヴァージニア州 メカニックスヴィル市 シドナー・レーン 7 1
3 3

(72)発明者 セザール イヴァン セルツエン

アメリカ合衆国 2 3 2 2 0 ヴァージニア州 リッチモンド市 デュボワ・アヴェニュー 1 3
1 3

(72)発明者 ヴァネッサ ローズ シエッパーソン

アメリカ合衆国 2 3 2 2 0 ヴァージニア州 リッチモンド市 ウエスト・グレース・ストリー
ト 2 7 1 6 # 5

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特表平1 1 - 5 0 8 5 9 3 (J P , A)

国際公開第9 3 / 0 0 0 0 7 2 (WO , A 1)

特表2 0 0 9 - 5 4 3 7 7 7 (J P , A)

特開平0 2 - 2 4 7 1 1 6 (J P , A)

米国特許出願公開第2 0 0 5 / 0 0 9 5 2 8 8 (U S , A 1)

特表2 0 1 0 - 5 2 9 0 4 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
 A 6 1 K 9 / 0 8
 A 6 1 K 9 / 1 0
 A 6 1 K 4 7 / 1 0
 A 6 1 K 4 7 / 3 2
 A 6 1 P 1 1 / 1 4
 A 6 1 P 2 9 / 0 0
 A 6 1 P 3 1 / 1 2
 A 6 1 P 3 1 / 1 6
 A 6 1 P 3 7 / 0 8
 A 6 1 P 4 3 / 0 0