

(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2008-500287
(P2008-500287A)

(43) 公表日 平成20年1月10日(2008.1.10)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 9/20	(2006.01)	A 61 K 9/20
A61K 47/04	(2006.01)	A 61 K 47/04
A61K 47/18	(2006.01)	A 61 K 47/18
A61K 47/32	(2006.01)	A 61 K 47/32
A61K 47/38	(2006.01)	A 61 K 47/38

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-513610 (P2007-513610)	(71) 出願人	506362244 イメージノット ピーティーワイ エルティーディー
(86) (22) 出願日	平成17年5月27日 (2005.5.27)		オーストラリア国 クイーンズランド 4 103, フェアフィールド ガーデンズ, ピオニー ボックス 6035
(85) 翻訳文提出日	平成18年12月12日 (2006.12.12)	(74) 代理人	100083932 弁理士 廣江 武典
(86) 國際出願番号	PCT/AU2005/000758	(74) 代理人	100129698 弁理士 武川 隆宣
(87) 國際公開番号	W02005/115344	(74) 代理人	100129676 弁理士 ▲高▼荒 新一
(87) 國際公開日	平成17年12月8日 (2005.12.8)	(74) 代理人	100135585 弁理士 西尾 務
(31) 優先権主張番号	60/575,477		
(32) 優先日	平成16年5月28日 (2004.5.28)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経口供給系

(57) 【要約】

【解決課題】パラセタモールを含む配合剤に関する。

【解決手段】経口投与した後で循環系にパラセタモールが容易に急速供給されるパラセタモール含有服用配合剤を提供する。さらに、本発明は効果的な痛みの解放を誘導するための方法についており、それにはパラセタモール配合剤の投与による鎮痛効果が含まれる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

容積メジアン径(D_{50})が350 μm 以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモール、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および／または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤、並びに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤を含む服用配合剤であって、前記パラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤。

【請求項 2】

前記パラセタモールの少なくとも80%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度180秒以内に服用配合剤から溶出される請求項1の服用配合剤。 10

【請求項 3】

前記服用配合剤は錠剤であり、前記パラセタモールの少なくとも70%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度120秒以内に服用配合剤から溶出される請求項1の服用配合剤。

【請求項 4】

前記パラセタモールの少なくとも80%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度120秒以内に服用配合剤から溶出される請求項3の服用配合剤。

【請求項 5】

前記パラセタモールの少なくとも70%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度90秒以内に服用配合剤から溶出される請求項3の服用配合剤。 20

【請求項 6】

前記パラセタモールの少なくとも80%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度90秒以内に服用配合剤から溶出される請求項5の服用配合剤。

【請求項 7】

食事を抜いた健康な人である被検者に一回投与量1000 mgのパラセタモールを水とともに投与すると、約150分 \cdot mg \cdot L $^{-1}$ 以上の平均AUC20が得られる請求項1の服用配合剤。

【請求項 8】

食事を抜いた健康な人である被検者に一回投与量1000 mgのパラセタモールを水とともに投与すると、約170分 \cdot mg \cdot L $^{-1}$ 以上の平均AUC20が得られる請求項1の服用配合剤。 30

【請求項 9】

前記配合剤に含まれるパラセタモールは、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いた場合、30 rpm、37 度の溶出速度が180秒以内で少なくとも30%である請求項1の服用配合剤。

【請求項 10】

前記pH調整剤が可溶性および／または分散性である請求項1または7または8または9の服用配合剤。

【請求項 11】

少なくとも一種のpH配合剤が塩基である請求項10の服用配合剤。

【請求項 12】

少なくとも一種のpH配合剤が炭酸塩である請求項11の服用配合剤。 40

【請求項 13】

前記炭酸塩が、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、ジナトリウム グリシン炭酸塩、ナトリウム グリシン炭酸塩、リジン炭酸塩、およびアルギニン炭酸塩から選択される請求項12の服用配合剤。

【請求項 14】

前記炭酸塩が水溶性である請求項13の服用配合剤。

【請求項 15】

前記炭酸塩が炭酸ナトリウムである請求項14の服用配合剤。 50

【請求項 1 6】

前記pH調整剤が約50mgから400mgの間の量の重炭酸ナトリウムであり、また前記パラセタモールが約500ngの量である請求項15の服用配合剤。

【請求項 1 7】

前記pH調整剤が服用配合剤の約2重量%から約90重量%の量で含まれている請求項1または7または8または16の服用配合剤。

【請求項 1 8】

前記pH調整剤が服用配合剤の約2重量%から約80重量%の量で含まれている請求項17の服用配合剤。

【請求項 1 9】

前記pH調整剤が服用配合剤の約2重量%から約70重量%の量で含まれている請求項18の服用配合剤。

【請求項 2 0】

パラセタモールとpH調整剤との比が、約0.05:1から30:1までの間である請求項1または7または8または17の服用配合剤。

【請求項 2 1】

USPの溶解装置2において900mLの0.05N塩酸を用いた場合、30 rpm、37で30秒後に服用配合剤から溶出される前記服用配合剤から溶出される急速溶解性のパラセタモールの量は、炭酸塩のpH調整剤を含まない服用調整剤から溶出される急速溶解性のパラセタモールの量よりも少なくとも約5倍以上である請求項1または7または8または17の服用配合剤。

【請求項 2 2】

前記パラセタモールは容積メジアン径(D_{50})が約300μm以下である請求項1または7または8または17の服用配合剤。

【請求項 2 3】

前記パラセタモールは質量あたりの表面積の比率が約 $0.08\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ 以上である請求項1または7または8または17の服用配合剤。

【請求項 2 4】

パラセタモールの急速溶解性の形態が、塩、エステル、アミド、プロ-ドラッグまたはパラセタモールの誘導体である請求項1または7または8または17の服用配合剤。

【請求項 2 5】

パラセタモールの急速溶解性の形態は、一種またはそれより多くの結晶化変形剤の存在下で結晶化させたパラセタモールの製剤である請求項1または7または8または17の服用配合剤。

【請求項 2 6】

前記結晶化変形剤は、ポリマー、タンパク質またはそれらの混合物である請求項25の服用配合剤。

【請求項 2 7】

前記結晶化変形剤はポリビニルピロリドンである請求項25の服用配合剤。

【請求項 2 8】

前記パラセタモールの急速溶解性の形態は、顆粒の剤形である請求項1または7または8または17の服用配合剤。

【請求項 2 9】

前記顆粒は、pH調整剤および/または水分取り込み剤を含む請求項28の服用配合剤。

【請求項 3 0】

極上の顆粒状パラセタモールおよび/またはpH調整剤および/または水分取り込み剤を含む請求項28の服用配合剤。

【請求項 3 1】

前記顆粒がさらに崩壊剤を含む請求項28から30のいずれか一項の服用配合剤。

【請求項 3 2】

10

20

30

40

50

前記崩壊剤がクロスポビドン、クロスカルメロース、ナトリウムスターチグリコレート、スターチおよび／またはスターチ誘導体である請求項31の服用配合剤。

【請求項33】

前記水分取り込み剤が、架橋型ポリビニルピロリドン(クロスポビドン)、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウムスターチグリコレート、ポビドン、デンブン、スターチ誘導体、低置換型ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、硫酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ミクロクリスタリンセルロース、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ドクセート(docusate)ナトリウム、グアーガム、マグネシウムアルミニウムシリケート、メチルセルロース、ポラクリリンカリウム、ケイ化ミクロクリスタリンセルロース、酸化マグネシウム、トラガカント、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、ラクトース、フルクトース、マルトース、ポリエチレングリコール、アミノ酸、シクロデキストリン、尿素および／またはポリビニルピロリドンから選択される請求項1の服用配合剤。

【請求項34】

前記水分取り込み剤が、服用配合剤の約2重量%から約80重量%の量で含まれる請求項1または33の服用配合剤。

【請求項35】

前記水分取り込み剤が、服用配合剤の約2重量%から約60重量%の量で含まれる請求項34の服用配合剤。

【請求項36】

前記服用配合剤が、服用配合剤の重量あたり、約50-65%のパラセタモール、21-26%のpH調整剤、および約12-18%の水分取り込み剤を含む請求項1の服用配合剤。

【請求項37】

服用配合剤の重量あたり、約50-65%のパラセタモール、21-26%の重炭酸ナトリウム、7-9%のクロスポビドンおよび約5-7%のスターチ誘導体を含む請求項1の服用配合剤。

【請求項38】

一種またはそれより多くの別の薬学的に活性な薬剤をさらに含む、請求項1または7または8または17または36または37の服用配合剤。

【請求項39】

パラセタモールの投与量が1000mgであり、また服用配合剤が500mgのパラセタモールと、約0.3 mLから約55 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および／または約0.03 mmolから約5.5 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤とを含む、請求項1の服用配合剤。

【請求項40】

服用配合剤が、500mgのパラセタモールと、約25mgから450mgの重炭酸ナトリウムとを含む請求項1の服用配合剤。

【請求項41】

請求項1または7または8または17または36または37に定義されたとおりの服用配合剤を含む投与形態。

【請求項42】

前記投与形態が、皮膜を施した錠剤、皮膜のない錠剤、カプセル剤、または粉末剤である請求項41の投与形態。

【請求項43】

一種またはそれより多くの薬学的に活性な薬剤をさらに含む請求項41または42の投与形態。

【請求項44】

薬学的に活性な別の薬剤の一つは、USPの溶解装置2において37°で30 rpmのパドル回転を行った場合、900mLの0.05 N塩酸を用いると180秒以内で30%以下の溶解度を持つパラセタモールである請求項43の服用形態。

【請求項45】

10

20

30

40

50

被検者における痛みおよび／または熱および／または不快感といった症状を治療するための方法において、その方法が、請求項1の服用配合剤を前記被検者に投与する行程を含むことを特徴とする治療方法。

【請求項46】

前記被検者がヒトである請求項45の方法。

【請求項47】

痛みおよび／または熱および／または不快感といった症状を緩和するための医薬品の製造において、パラセタモールとpH調整剤の急速溶出形態の利用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は概してパラセタモールを含む配合剤に関する。さらに特定すると本発明は、経口投与した後で循環系にパラセタモールが容易に急速供給されるパラセタモール含有服用配合剤を提供する。さらに本発明は効果的な痛みの解放を誘導するための方法に関しており、それにはパラセタモール配合剤の投与による鎮痛効果が含まれる。

【背景技術】

【0002】

この明細書で述べられている刊行物である引用文献の詳記もこの説明の終わりに集められている。

【0003】

この明細書において何らかの従来技術に関しては、この従来技術がどの分野においても共通の一般的な知識の一部を形成するという認識もしくは何らかの形態の示唆ではなく、またはその認識もしくは示唆であるととらえるべきではない。

【0004】

パラセタモールはN-アセチル-p-アミノフェノール、アセトアミノフェンおよびAPAPとしても知られていて、鎮痛作用および解熱作用のある薬剤であり、処方が必要な医薬品、および処方の必要なない医薬品として広く用いられている。パラセタモールは1950年代に始めて市販され、現在は一般的に用いられている薬剤である(Prescott Am. J. Ther. 7 (2): 143-147 2000)。パラセタモールの鎮痛解熱作用についての正確なメカニズムは明らかになっていない。しかしながらいくつかの研究では、投与の速度がファクターであると示唆されている(Nielsenら、Eur. J. Clin. Pharmacol. 42 (3): 261-264, 1992、Luthyら、Schweiz Med. Wochenschr 123 (Suppl 50) / II: 406, 1993)。したがってパラセタモールの吸収速度を高めることは、経口投与後の鎮痛作用をより大きく、またさらに速やかにできる。このことから経口供給は、とりわけパラセタモールのような投与量が多くかつ頻繁に投与される薬物では、最終的なユーザーにとって最も便利で最も受け入れやすい薬物投与法である。

【0005】

化合物の経口配合剤の吸収速度と吸収量を改善することが実質的な研究対象となってきた。一般的に固形状の服用組成物が一旦胃に達すると崩壊および／または溶解が進行し、それから小腸に移行してそこで活性成分が小腸壁を通して吸収され、作用部位に到達する前に門脈と肝臓を経て循環系に入る。

【0006】

吸収速度はしばしば、薬物速度論上の標準パラメータを比較することによって、例えば血漿濃度がピークに達する時間(T_{max})とピークに達した血漿濃度(C_{max})によって評価される。吸収濃度は、血漿濃度 - 時間曲線(AUC)の下にある領域によって評価される。短いT_{max}は吸収が素早いことを示すために用いられる。経口投与される製剤についての生物学的利用可能性および生物学的同等性の研究に対する産業上FDAガイダンス(The FDA Guidance for Industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Products (2003))、および関連する刊行物(Chenら、Clin. Pharmacokinet. 40 (8): 565-72, 2001)は、かなり部分的なAUCが急速吸収の指標となるであろうことから、初期の

10

20

30

40

50

投与測定法として部分的AUCの利用を推奨した。既知の配合剤に対するパラメータは、患者によって大きく異なる。またそのパラメータは、サンプリングスケジュールや患者の状況、さらに患者の健康状態のような研究プロトコールの観点によっても変化する。この明細書で引用された値は、特別に注記しないかぎり平均±標準偏差として用いられている。

【0007】

McNeillによって提供されたパラセタモール錠剤についてのTmax値は、対応するCmax値が11.99mg.L⁻¹で標準偏差が1.02の場合に、45.6分で標準偏差が7.2分であると表示されている(Ameerら、J. Pharm. Sci, 72: 955-958, 1983)。表示されている他の値には、Tmaxが35.6±27.7分でCmaxが9.47±4.18mg.L⁻¹(Rumbleら、Clin. Pharmacokinet. 20 (2): 167-173, 1991)である場合、パラレン錠およびパナドール錠についてのTmaxが1.82時間で標準偏差が0.46時間であって、Cmaxが20.4±3.2mg.L⁻¹である場合、Tmaxが35分、さらに77分と同程度の大きさであって、Cmax値が17.02±6.04mg.L⁻¹(Grattanら、Eur. J. Pharm. Biopharm. 49 (3): 225-229, 2000)である場合がある。

【0008】

人で有効な鎮痛薬となるパラセタモールの血漿濃度範囲は、約5-20μg.mL⁻¹であると見積もられている(Prescott, Medical Clinics of North America, 58: 907-916, 1974)。解熱剤としては、10-20μg.mL⁻¹の濃度のパラセタモールが有効であると示されている(Rumackら、Pediatrics 62 (Suppl): 898-903, 1978)。

【0009】

アメリカ合衆国食品医薬品局(the United States Food and Drug Administration (FDA))に対してパラセタモールの安全性と有効性を証明するために、チレノールに関連して2002年にMcNeillによって資料が作られた提出物において、50%最大薬物応答(EC₅₀)を示す有効濃度は15.2μg.mL⁻¹と16.55μg.mL⁻¹の間であると見積もられた(FDAに対するMcNeillの提出物、2002)。

【0010】

Prescott(1974、同上文献)は、43人の患者にパラセタモールの治療用量を投与してから1時間後の濃度が80倍程度の範囲になるらしいと報告した。彼は、薬学的速度論上の違いが、鎮痛薬としての応答速度に影響を与えると結論づけた。実際に多くの患者が治療効果を得ることができなかつたらしい。

【0011】

米国特許明細書第6,316,025号においてGrattanは、一錠あたり300mgから1000mgの重炭酸ナトリウムを含んでいて、重炭酸ナトリウムに対するパラセタモールの比率が0.74から1の間であるようなパラセタモールの服用錠剤を記載している。Grattanら(2000、同上文献)は引き続き、630mgの重炭酸ナトリウムを含む配合剤はTmaxが17.5±4.95分でCmaxが29.79±9.06mg.L⁻¹であると報告した。このことは、重炭酸ナトリウムを100mLの水と共に飲んだ場合に等張性となる、重炭酸ナトリウムの浸透作用によるものであると示唆された。

【0012】

米国特許出願明細書第20040204475号には、重炭酸ナトリウムとエレトリプタンを含む配合剤が記載されている。重炭酸ナトリウムは、血清とほぼ等張性の十二指腸での濃度となるような量で投与される(150mmol)。例示した配合剤は全て630mgの重炭酸ナトリウムを含んでいた。

【0013】

米国特許出願明細書第20040170681号には、一錠あたり100mg以下の重炭酸ナトリウムを含むパラセタモール配合剤が記載されている。パラセタモールの約90%が、米国薬局方(USP)の溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで15分以内にこの服用配合剤から放出されると記載されている。食事を抜いた患者に100mgの用量でパラセタモールが投与された場合、投与して20分後の血漿濃度 - 時間曲線下の領域(AUC20)が17μg.mL⁻¹に結果的になるような配合剤が例示されている。

【0014】

英国特許第2103087号には、パラセタモール錠に制酸剤を利用する事が記載されてい

10

20

30

40

50

る。炭酸カルシウムおよび重炭酸ナトリウムを含む制酸剤は60-1200mgの範囲内で用いられた。吸収速度の最大の増加は重炭酸ナトリウムを225mg入れた場合に認められ、それは従来のパラセタモール錠と比較してパラセタモールの吸収速度が7%から31%の間で増加することを示した。報告されている最短のT_{max}は29分であった。

【0015】

本発明によると、薬物の溶解性および吸収性が有意に改善されているパラセタモール配合剤が、特定すると服用の配合剤が定義されている。

【特許文献1】米国特許出願明細書第20040170681号

【特許文献2】米国特許出願明細書第20040204475号

【特許文献3】米国特許明細書第6,316,025号

10

【特許文献4】英国特許第2103087号

【非特許文献1】Ameerら、J. Pharm. Sci, 72: 955-958, 1983

【非特許文献2】Chenら、Clin. Pharmacokinet. 40 (8): 565-72, 2001

【非特許文献3】Grattanら、Eur. J. Pharm. Biopharm 49(3): 225-229, 2000

【非特許文献4】経口投与される製剤についての生物学的利用可能性および生物学的同等性の研究に対する産業上FDAガイダンス(The FDA Guidance for Industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Products) - General Considerations, March 2003

【非特許文献5】Luthyら、Schweiz Med. Wochenschr 123 (Suppl 50) / 11: 406, 1993

【非特許文献6】McNeil 薬剤の消費 & 特異性、2002年9月19日の非 - 処方薬報告委員会会合でアセトアミノフェンについてFDAへ提出。

20

【非特許文献7】Neilsenら、Eur. J. Clin. Pharmacol. 42 (3): 261-264, 1992

【非特許文献8】Prescott, Medical Clinics of North America, 58: 907-916, 1974

【非特許文献9】Prescott Am. J. Ther. 7 (2) : 143-147 2000

【非特許文献10】Rumbleら、Clin. Pharmacokinet. 20 (2): 167-173, 1991

【非特許文献11】Rumackら、Pediatrics 62 (Suppl): 898-903, 1978

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明は概して言うと、急速吸収型の経口供給系の剤形にしたパラセタモール配合剤に関する。特定すると本発明は、パラセタモール、一種またはそれより多くのpH調整剤、および容易に水分を取り込めるようにする一種またはそれより多くの薬剤を含む服用配合剤を提供する。パラセタモールは、急速溶解型のパラセタモールとして組み入れられる。

30

【0017】

したがって本発明は、パラセタモールの急速に溶解する形態、pH調整剤、および容易に水分を取り込めるようにする薬剤を含む服用配合剤であって、その場合のpH調整剤が約0.6mLから約110mLの0.1N塩酸を中和するのに充分な量、および/または約0.06mmolから約11mmolの酸を中和するのに充分な量で存在し、またその服用配合剤に含まれるパラセタモールの少なくとも約70%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37°で180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤を提供する。

40

【0018】

パラセタモールの急速に溶解する形態は、容積メジアン径(D₅₀)が350 μm以下、そして表面積が0.07 m²·g⁻¹以上のパラセタモールを含んでいる。またUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37°で180秒以内に少なくとも30%の溶出速度を示すパラセタモール調製物も含まれる。

【0019】

したがって本発明の別の観点は、容積メジアン径(D₅₀)が350 μm以下、そして表面積が0.07 m²·g⁻¹以上のパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合の

50

パラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 で180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤に向けられる。

【0020】

別の態様では本発明は、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合の30 rpm、37 での溶出速度が180秒以内で少なくとも30%を示すパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの塩酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合のパラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 で180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤が意図されている。

10

【0021】

本発明の服用配合剤は、食事を抜いた健康な人の被検者において平均AUC20(即ち、投与して20分後の血漿濃度・時間曲線下の領域)が150分·mg·L⁻¹以上を、パラセタモール1000mgの投与で達成する。

【0022】

したがって本発明のもう一つの観点は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm以下、そして表面積が0.07 m²·g⁻¹以上のパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、この場合、食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できるような服用配合剤を提供する。

20

【0023】

関連する観点では本発明は、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合の30 rpm、37 での溶出速度が180秒以内で少なくとも30%を示すパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合、食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できるような服用配合剤を提供する。

30

【0024】

本発明のもう一つの観点は、被覆が施された錠剤、被覆のない錠剤、カプセル剤、ペースト剤、カシェ剤、コロイド剤、ゲル剤または融解剤のような投与形態を提供することにある。

【0025】

本発明はさらに、人の被検者において鎮痛性または解熱性の効果などの治療用指標を処理するための方法を意図しており、その方法は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm以下、そして表面積が0.07 m²·g⁻¹以上のパラセタモールの急速溶解性の形態を、pH調整剤と、さらに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤とともに含有する服用配合剤を、痛みを解放するのに有効な量で前記患者に投与する行程を含んでいて、その際のpH調整剤は約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの塩酸を中和するのに充分な量であり、またその際の服用配合剤に含まれるパラセタモールの少なくとも約70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 で180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする。

40

【0026】

本発明はさらに、患者における痛みの解放を誘導するための医薬品の製造において、食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できるようなパラセタモールの形態を利用することに向けられる。

【0027】

50

別の態様において本発明は、人の被検者において痛みまたは熱を治療するための方法を意図しており、その方法は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm 以下、そして表面積が0.07 $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールの急速溶解性の形態を、pH調整剤と、さらに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤とともに含有する服用配合剤を、痛みを解放したり熱を下げたりするのに有効な量で前記患者に投与する行程を含んでいて、その際のpH調整剤は約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの塩酸を中和するのに充分な量であり、またこの場合には食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分 $\cdot\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上の平均AUC20を達成できることを特徴とする。

【0028】

10

さらに別の態様での本発明は人の被検者において鎮痛作用などの痛みの解放を誘導するための方法を提供し、その方法は、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に少なくとも30%が溶出される溶出速度を示すパラセタモールの急速溶解性の形態を、pH調整剤と、さらに錠剤への水分の取り込みを容易化する薬剤とともに含有する服用配合剤を、痛みを解放するのに有効な量で前記患者に投与する行程を含んでいて、その際のpH調整剤は約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの塩酸を中和するのに充分な量であり、またその際の服用配合剤に含まれるパラセタモールの少なくとも約70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0029】

20

この明細書を通してその文章の中で別途断らない限り、「含む(comprise)」という用語、または「含む(comprises)」もしくは「含んでいる(comprising)」のような変化形は、述べられている要素もしくは整数、または要素もしくは整数のグループを包含することを意味するが、何らかの他の要素もしくは整数、または要素または整数のグループの除外部分は意味しないと理解されるであろう。

【0030】

30

本発明はパラセタモール配合物を提供し、特定するとパラセタモールの急速溶解性の経口投与形態を提供する。経口投与形態は一般に、服用配合剤とここでは言われる。服用配合剤は一般に、パラセタモールをpH調整剤、および水分の取り込みを容易化する薬剤と組み合わせて含有している。本発明の経口投与形態は任意であるが、水、または何らかの他の水性-ベースの液体とともに投与することができる。

【0031】

40

したがって本発明は、パラセタモールの急速溶解性の形態と、pH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤を提供し、この場合pH調整剤は約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量で存在し、また服用配合剤に含まれるパラセタモールの少なくとも約70%はUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から溶出される。

【0032】

別記して指示しない限り本発明は、特定の配合剤成分、製造方法、投薬計画などに限定されず、例えば変化してもよい。またここで用いた用語法は、特定の態様のみを説明する目的のためのものであって、限定する意図はないことも理解すべきである。

【0033】

40

また本発明の明細書で用いられている場合、冠詞の型「a」、「an」および「the」は、この文章で別記して明らかに指示しない限り複数の見方も含むことに気づくべきである。したがって例えば「薬物」に関しては、単独の薬物だけでなく二種またはそれより多くの薬物も含まれ、「pH調整剤(a pH modulating agent)」に関しては、単独のpH調整剤だけでなく二種またはそれより多くのpH調整剤も含まれ、「水分取り込み剤(a water uptake

50

agent)」に関しては、単独の水分取り込み剤だけでなく二種またはそれより多くの水分取り込み剤も含まれ、さらに他のも同様である。

【0034】

パラセタモールの急速に溶解する形態は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm 以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールを含んでいる。これとは別に、またはそれに追加して、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度で180秒以内に少なくとも30%の溶出速度を示すパラセタモール調製物も含まれる。

【0035】

したがって本発明の別の観点は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm 以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤を提供し、その場合のパラセタモールの少なくとも70%はUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度で180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする。

【0036】

関連する観点において本発明は、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合の30 rpm、37 度での溶出速度が180秒以内で少なくとも30%を示すパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合のパラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度で180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤に向けられる。

【0037】

本発明の服用配合剤は、食事を抜いた健康な人の被検者において平均AUC20が150分·mg·L⁻¹以上を、パラセタモール1000mgの投与で達成する。

【0038】

したがって本発明のもう一つの観点は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm 以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、この場合、食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できるような服用配合剤を提供する。

【0039】

関連する観点では本発明は、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合の30 rpm、37 度での溶出速度が180秒以内で少なくとも30%を示すパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合、食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できるような服用配合剤を提供する。

【0040】

本発明を説明し、範囲を特定する際、以下の用語法が以下に列挙した定義に従って用いられる。

【0041】

「活性薬」、「化合物」、「薬理学的に活性な薬剤」、「医薬品」、「活性剤」、「活性成分」、「薬物」および「薬物成分」という用語は、この明細書を通して相互変換可能に用いられる。これらの用語は、限定するわけではないが、塩類、エステル類、アミド類、プロ-ドラッグ類、活性な代謝産物、アナログなどを含むここで特別に述べられている活性剤の薬学的に許容され、かつ薬理学的に活性な成分も包含する。「活性剤」、「化合物」、「薬理学的に活性な薬剤」、「医薬品」、「活性剤」、「薬物」、「薬物成分」、

10

20

30

40

50

および「パラセタモール」という用語が用いられる場合、これにはそれらの化合物はもちろん、それらと本質的に同様の薬学的に許容され、薬理学的に活性な塩類、エステル類、アミド類、プロ・ドラッグ類、代謝産物、アナログなども含まれると解釈すべきである。「薬物」、「化合物」などの用語は、単独の分子であってもよいし、または分子の複合物であってもよい。

【0042】

ここで用いたようなパラセタモールの「有効量」または「治療上の有効量」という用語については、パラセタモールの充分量を用いれば、治療したり抑制したりされる症状の緩和、というような望まれる治療効果または望まれる薬理学的、生理学的もしくは生化学的イベントがもたらされる。当然のことながら望ましくない作用である、例えば副作用が時として望ましい治療効果とともに現れる。したがって実務者が適当な「有効量」がどれだけであるかを決定する際には、潜在的な利点と潜在的なリスクとのバランスを図る。

【0043】

「供給」および「投与」という用語はこの明細書を通して相互変換可能に用いられ、個人に経口投与剤を与える行為を意味する。「投与する」という用語はここでは、「供給する」、「与える」、「導入する」、または「服用する」と同義語であると考えられる。

【0044】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、生物学的にまたは他の意味でも望ましくないわけではない材料からなる薬学的なビヒクルを意味しており、即ち経口服用剤が幾つかの、または一つの実質的に反する反応を引き起こすことなくパラセタモールとともに患者に投与することができる。賦形剤は担体や、希釈剤、結着剤、洗浄剤、着色剤、風味剤、潤滑剤もしくは乳化剤、保存料、滑剤、潤滑剤のような他の添加剤を含んでいてもよく、崩壊剤も同様である。

【0045】

同様に、この明細書で用いられているパラセタモールの「薬学的に許容される」塩、エステル、アミド、プロ・ドラッグ、またはパラセタモールの誘導体とは、生物学的に、または他の意味でも望ましくないわけではない塩、エステル、アミド、プロ・ドラッグ、または誘導体である。

【0046】

ここで用いられる「治療する」および「治療」という用語は、症状の重症度および/もしくは頻度を減少させたり緩和させたりすること、症状および/もしくは基になる原因を減らすこと、並びに/または症状および/もしくは基になる原因の出現を抑制することを言う。このように例えば患者を「治療する」ことには、特定の症状の後戻りを阻止したり引き起こしたりすることによって臨床的症状のある人を治療することはもちろん、疑いのある人の特定の異常または悪い生理学的イベントを抑制することも関連している。したがって例えば痛みを解放する必要のある患者を治療する方法には、痛みの状態を治療することだけでなく、痛みを抑制することの両方が含まれる。痛みの治療に関しては、鎮痛薬の導入が行われる。さらに対象の配合剤は、痛みの解放を必要としている病気の症状を治療するために用いられる。

【0047】

ここで考慮されている病気は、痛みおよび/もしくは熱の解放、痛みおよび/もしくは熱の抑制、痛みおよび/もしくは熱の減少、並びに/または痛みおよび/もしくは熱のレベルの治療といった、痛みや熱の管理を必要としている病気を含む。

【0048】

C_{max}は、パラセタモールのピークの血漿濃度である。AUC₂₀は投与してから20分間の血漿濃度・時間曲線下の部分的領域である。T_{max}はパラセタモールの血漿濃度がピークに達する時間である。

【0049】

「pH調整剤」に関して言うと、一種またはそれより多くのpH陽性剤が含まれる。これらには、酸、塩基、または一種もしくはそれより多くの酸および/または塩基の組み合わせ

10

20

30

40

50

が含まれる。一種より多くとは、2から約10までを意味していて、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10種のpH調整剤である。

【0050】

一つの特定の態様においては少なくとも一種のpH調整剤は可溶性および/または分散性である。

【0051】

もう一つの特定の態様においては少なくとも一種のpH調整剤は塩基である。

【0052】

好適なpH調整剤の非-限定的な例としては、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ジナトリウムグリシン炭酸塩、ナトリウムグリシン炭酸塩、リジン炭酸塩、アルギニン炭酸塩、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フル酸、メタ酒石酸、アジピン酸、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、並びにアスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、ロイシン、チロシンおよびブリプトファンのようなアミノ酸、さらにそれらの二種またはそれより多くの組み合わせも同様に挙げられる。

【0053】

好適には、少なくとも一種のpH調整剤は例えばアルカリ金属炭酸塩のような炭酸塩である。

【0054】

望ましくは炭酸塩は水溶性である。

【0055】

好ましくは服用配合剤に含まれるpH調整剤は、12mLから05mLの0.1N HClを中和する能力がある。付け加えて服用配合剤に含まれるpH調整剤は、1.2mmolから9.5mmolの酸を中和する能力ある。

【0056】

pH調整剤は一般に、服用配合剤の約2重量%から約90重量%の量で含まれる。さらに好ましくはpH調整剤は、服用配合剤の約2重量%から約80重量%の量で含まれ、そして最も好ましくは約2重量%から約70重量%の量で含まれる。pH調整剤の重量あたりのパーセント量の例は、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、または90%である。

【0057】

pH調整剤に対するパラセタモールの比は好ましくは、重量比で両端を含めて0.5:1から30:1の間である。更に好ましくはpH調整剤に対するパラセタモールの重量比は、1:1から20:1の間である。例としては、重量比で0.5:1、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、または30:1である。

【0058】

一態様においてpH調整剤は重炭酸ナトリウムおよび/または重炭酸カリウムおよび/または炭酸マグネシウムおよび/またはクエン酸であり、それは服用配合剤の重量あたり2%から75%の量で含まれる。

【0059】

パラセタモールは配合剤(例えば錠剤)あたり、約1000mgまたは約500mgの量で含まれると都合がよく、pH調整剤はパラセタモール、500mgあたり50mgから450mgの量で、例えば500mgあたり、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67

10

20

30

40

50

7、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、8
 7、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105
 、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121
 、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137
 、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153
 、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169
 、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185
 、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201
 、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217
 、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233 10
 、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249
 、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265
 、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281
 、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297
 、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313
 、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329
 、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345
 、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361
 、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377
 、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393 20
 、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409
 、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425
 、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441
 、442、443、444、445、446、447、448、449、または450mgの量で含まれる。

【0060】

好ましくはpH調整剤は、服用配合剤中のパラセタモールあたり100mgから300mgの量で含まれる。より好ましくはpH調整剤は重炭酸ナトリウムである。

【0061】

より好ましくは、食事を抜いた健康な人の被検者に服用配合剤に含まれる1000mgのパラセタモールを水と共に投与すると、健康な食事を抜いた人の被検者に約170分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20が得られる。

【0062】

一態様においては服用配合剤は錠剤であり、パラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 で180秒以内に服用配合剤から溶出される。さらに好ましくは少なくとも80%が180秒以内に溶出される。

【0063】

別の態様では服用配合剤は錠剤であり、パラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合、30 rpm、37 で120秒以内に服用配合剤から溶出される。さらに好ましくは少なくとも80%が120秒以内に溶出される。

【0064】

さらに別の態様では服用配合剤は錠剤であり、パラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合、30 rpm、37 で90秒以内に服用配合剤から溶出される。さらに好ましくは少なくとも80%が90秒以内に溶出される。

【0065】

「急速溶解性の形態のパラセタモールとして服用配合剤に入れられるパラセタモール」に関して言うと、パラセタモールの急速溶解性の形態、および製造工程でパラセタモールの急速溶解性の形態に変換されるパラセタモールを含んでいる。

【0066】

パラセタモールの急速溶解性の形態は、気体吸収によって測定した場合の質量に対する表面積の比が約0.08m²·g⁻¹以上の大きさであり、および/またはレーザ回折法によって測

10

30

40

50

定した場合の容積メジアン径 (D_{50}) が約 300 μm 以下の粒子径であるパラセタモールを含んでいる。

【 0 0 6 7 】

一様におけるパラセタモールは、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いて37℃で30 rpmパドル回転させた場合の溶出速度が望ましくは、180秒以内に少なくとも30%が溶出される急速溶解性の形態である。

【 0 0 6 8 】

また、標準的な形態のパラセタモールは製造工程を経て急速溶解性の形態に変換することができ、その際には最終的な産物は、USPの溶解装置2における溶解速度が900mLの0.05N塩酸を用いた場合に30 rpm、37°で180秒以内に少なくとも70%が溶出されるようになっている。

〔 0 0 6 9 〕

好ましい態様では、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37度30秒後に炭酸塩からなるpH調整剤を存在させた服用配合剤から溶出したパラセタモールの量は、炭酸塩からなるpH調整剤を存在させない服用配合剤から溶出したパラセタモールの量よりも、少なくとも5倍以上である。

(0 0 7 0)

一様において急速溶解性のパラセタモールはD₅₀粒子径が300 μm以下である。

【 0 0 7 1 】

パラセタモールの急速溶解性形態にはミクロ粒子またはサブ・ミクロ粒子と、粒子径を小さくしたりおよび／または表面積を大きくしたりした粒子だけではなく、パラセタモールの変形した結晶とが含まれている。 20

〔 0 0 7 2 〕

別の様ではパラセタモールの急速溶解性の形態は、パラセタモールの塩、エステル、アミド、プロ-ドラッグまたは他の薬学的に許容されるパラセタモールの誘導体である。

【 0 0 7 3 】

一様においてはパラセタモールの結晶を、変形結晶を生じさせるために、ポリマーもしくはタンパク質、またはその混合物のような結晶化変形剤が存在するところで再結晶させる。用いることのできるポリマーはポリビニルピロリドン(PVP)、およびポリビニルピロリドンのサブユニットとの共重合体である。用いることのできるタンパク質には、アルブミン(ウシ、またはヒツジ)、パパイン、ペプシン、およびその他のものが含まれる。好ましくはポリビニルピロリドンは結晶化する間中存在する。

〔 0 0 7 4 〕

好ましくはPVP-パラセタモール - コ - クリスタル(co-crystal)をガス吸収法によって測定すると、質量に対する表面積の比率は $0.2 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上である。

【 0 0 7 5 】

適切な場合、変形したパラセタモール結晶はD₅₀粒子径が50 - 300 μmの範囲内であり、
 例えば、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、
 68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、
 88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、10 40
 6、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、12
 2、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、13
 8、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、15
 4、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、17
 0、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、18
 6、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、20
 2、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、21
 8、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、23
 4、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、25
 0 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 26 50

6、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、28
2、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、29
8、299、または300 μm である。

【0076】

一態様においてパラセタモールの急速溶解性の形態は、湿潤マッシング法(wet massing)、乾燥スラグ法(dry slugging)もしくは粉末成型法(compaction)、凍結化ベッド(fluidized bed)もしくはスプレードライ法(spray drying)などの顆粒化技術によって製造された顆粒の形態になっており、その際高エネルギーの顆粒造成機が用いられてもよい。また顆粒には、pH調整剤および/または水分取り込み剤が含まれていてもよい。服用配合剤は任意であるが、過剰の顆粒状パラセタモールおよび/またはpH調整剤および/または水分取り込み剤を含んでいてもよい。

10

【0077】

好ましくはその顆粒には、限定するわけではないがクロスポビドン、クロスカルメロース、ナトリウムスター^チグリコレート、スター^チおよび/またはスター^チ誘導体などの一種またはそれより多くの崩壊剤が含まれる。

【0078】

一態様においてパラセタモールの急速溶解性の形態は、マンニトールを含む共融物のようなパラセタモールの溶解性を高める分子をさらに含む服用配合剤に入れて提供される。

【0079】

従って本発明の別の態様は、ここに記載されているようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量のpH調整剤とを含む服用配合剤に向けられており、それはUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合、30 rpm、37 度180秒以内に服用配合剤から少なくとも約70%のパラセタモールが溶出できるものであり、また食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを含む服用配合剤を投与することで、150分⁻¹mg⁻¹L以上²⁰の平均AUC20が達成できる。

20

【0080】

技術者は、服用配合剤が一種またはそれより多くの薬学的に許容される賦形剤も含むことが可能であると認識できる。

30

【0081】

「水分取り込み剤」に関しては、水の取り込みを容易にする薬剤を含む。これらは単独か組み合わせて用いられ、水を吸収したり、水に溶解したり、または水を動かしたりできる導水剤(wicking agents)、崩壊剤、結着剤、担体、および他の親水性賦形剤が含まれるであろう。排他的ではないが一般に、「水分取り込み剤」は服用配合剤への水の取り込みを容易にする。

30

【0082】

好ましい水分取り込み剤としては、架橋型ポリビニルピロリドン(クロスポビドン(cross povidone))、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウムスター^チグリコレート、デンプン、スター^チ誘導体、低置換型ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、硫酸カルシウム、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ミクロクリスタリンセルロース、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ドクセート(docusate)ナトリウム、グーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、マグネシウムアルミニウムシリケート、メチルセルロース、ポラクリリン、カリウム、ケイ化ミクロクリスタリンセルロース、酸化マグネシウム、トラガカント、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、ラクトース、フルクトース、マルトース、ポリエチレングリコール、アミノ酸、シクロデキストリン、尿素および/またはポリビニルピロリドン(ポビドン(povidone)、PVP)が挙げられる。

40

【0083】

水分取り込み剤は服用配合剤の2重量%から80重量%の量で、より好ましくは服用配合剤の2重量%から60重量%の間の量で存在しているとよい。

50

【0084】

pH調整剤に対する水分取り込み剤の比率は好ましくは、重量比で0.1:1から20:1の間であり、例えば0.1:1、0.2:1、0.3:1、0.4:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1、0.8:1、0.9:1、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1または20:1である。pH調整剤に対する水分取り込み剤の比率はより好ましくは、重量比で0.3:1および15:1の間である。

【0085】

任意であるが服用配合剤はまた、一種またはそれより多くの賦形剤、または風味剤、着色剤、甘味料および保存料のような他の成分を含有していてもよい。

10

【0086】

したがって本発明の別の観点は、ここに記載されているようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、服用配合剤の80重量%までの量の水分取り込み剤とを含む服用配合剤に向けられており、それはUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合、30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から少なくとも約70%のパラセタモールが溶出できるものであり、また食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを含む服用配合剤を投与することで、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20が達成できる。

【0087】

一態様において服用配合剤は、水などの水性の飲み物と共に投与される。共に投与される液体は服用配合剤の前、後、または同時に投与することが可能である。

20

【0088】

したがって本発明のもう一つの観点は、ここに記載されているようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、水分取り込み剤と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06mmolから約11mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤とを含む服用配合剤に向けられており、それはUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合に30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から少なくとも約70%のパラセタモールを溶出させることができるものであり、そして前記投与形態はさらに一種またはそれより多くの薬学的に許容される担体、希釈剤および/または賦形剤を含んでいて、その服用配合剤は液体とともに投与される。

30

【0089】

パラセタモールまたは塩もしくはプロ-アクティブ型は、服用配合剤一回につき約100mgから約1000mgを与えればよく、例えば、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380

40

50

、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396
 、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412
 、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428
 、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444
 、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460
 、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476
 、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492
 、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508
 、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524
 、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540 10
 、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556
 、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572
 、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588
 、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604
 、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620
 、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636
 、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652
 、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668
 、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684
 、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700 20
 、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716
 、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732
 、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748
 、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764
 、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780
 、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796
 、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812
 、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828
 、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844
 、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860 30
 、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876
 、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892
 、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908
 、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924
 、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940
 、941、942、943、944、945、946、947、948、949、950、951、952、953、954、955、956
 、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、967、968、969、970、971、972
 、973、974、975、976、977、978、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988
 、989、990、991、992、993、994、995、996、997、998、999もしくは1000mg、または間
 の部分である。 40

【0090】

技術者は、服用配合剤を利用しようとする使用者に応じて適切なパラセタモール量が変わることを認識できる。例えば、免疫がなくなった生まれて2、3ヶ月の乳児の熱では、一キログラムあたり10から15mgのパラセタモールが推奨される投与量である。パラセタモール1000mgという大人の一投与量では、一つ、二つ、三つ、四つまたはそれより多くに分けて服用配合剤を含む一回量投与として投与すればよい。例えば1000mgの投与量のパラセタモールは、500mgのパラセタモールと、水分取り込み剤と、約0.3 mLから約55 mLの0.1N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.03 mmolから約5.5 mmolの塩酸を中和するのに充分な量のpH調整剤とをそれぞれ含む二個の服用配合剤を一回量投与として投与すればよい。

【0091】

一態様において服用配合剤は幼児に用いることが意図されており、パラセタモールは100から250mgの範囲内であろう。

【0092】

別の態様において服用配合剤は大人に用いることが意図されており、パラセタモールは250から1000mgの範囲内であろう。

【0093】

上記に示したように最も好適なpH調整剤は重炭酸ナトリウムおよび／または炭酸カルシウムおよび／または炭酸マグネシウムおよび／または重炭酸カリウムであって、それは服用配合剤中、一服用配合剤あたり約25mgから450mgの範囲内で含まれており、例えば、25
10
、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45
、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65
、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85
、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、10
4、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、12
0、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、13
6、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、15
2、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、16
8、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、18
4、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、20
0、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、21
6、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、23
2、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、24
8、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、26
4、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、28
0、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、29
6、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、31
2、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、32
8、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、34
4、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、36
30
0、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、37
6、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、39
2、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、40
8、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、42
4、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、44
0、441、442、443、444、445、446、447、448、449、または450mgである。

【0094】

服用配合剤はまた、薬学的に活性な別の薬剤である、例えばコデイン、ヒドロコドン、オキシコドン、トラマドール、およびプロポキシフェンのような他の鎮痛薬、アスピリンおよびイブプロフェンのような抗-炎症性鎮痛薬、シュードエフェドリンおよびフェニレフリンのような鬱血除去剤、フォルコジンおよびデキストロメトルファンのような鎮咳薬、グアイフェネシンおよびプロムヘキシンのような去痰薬、ジフェンヒドラミンおよびクロルフェニラミンのような非-鎮静性や鎮静性の抗ヒスタミン薬、並びにドキシラミンのような筋肉弛緩薬を含んでいてもよい。

【0095】

したがって好適な一態様において本発明は、ここに記載されているようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、水分取り込み剤と、約0.6mLから約110mLの0.1N塩酸を中和するのに充分な量および／または約0.06mmolから約11mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、一種またはそれより多くの追加の薬学的に活性な成分とを含む服用配合剤であって、USPの溶解装置2において900mLの0.05N塩酸を

10

20

30

37

40

50

用いた場合に30 rpm、37 度で180秒以内に服用配合剤から少なくとも約70%のパラセタモールが溶出するような服用配合剤を提供する。

【0096】

特定すると好適な服用配合剤には、服用配合剤の重量あたり約50-65%のパラセタモール、21-26%のpH調整剤、および約12-18%の水分取り込み剤を含む服用配合剤、また服用配合剤あたり50-65%のパラセタモール、21-26%の重炭酸ナトリウム、7-9%のクロスポビドン、および5-7%のスターチ誘導体を含む服用配合剤が含まれる。

【0097】

本発明の別の観点では、パラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、水分取り込み剤と、パラセタモールの一回量の中に入れた約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤とを含む服用配合剤を含有する投与形態を提供する。

【0098】

投与形態は、錠剤、カプセル剤、粉末剤、カシェ剤、コロイド剤、ゲル剤または融解剤であることができる。その投与形態は、任意であるがチエアブル形態であってもよい。

【0099】

本発明の投与形態は、被覆が施されていてもよいし、被覆が施されていてもよいし、および/または層状になっていてもよい錠剤である。好適な被覆剤には、ポビドンまたはヒプロメロースのような水溶性ポリマーをベースとする被覆が含まれる。好適な被覆ポリマーはまた、セルロース(セルソースアセトフタレート、ヒプロメロースフタレート)であってもよいし、またはアクリル酸ポリマーの誘導体(メタクリル酸共重合体)であってもよい。任意であるが、投与形態はゼラチンで被覆されていてもよい。

【0100】

投与形態には、一種またはそれより多くの別の薬学的に活性な薬剤が含まれている場合もある。

【0101】

一態様において投与形態は、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合に30 rpm、37 度で180秒以内に30%以下の溶出速度を示す別のパラセタモール調製物を含む多相放出型の投与形態である。

【0102】

本発明の服用配合剤は、同時または連続的に成分を混合し、その後で例えば錠剤、カプセル剤、カシェ剤などのような投与ユニットに変換することによって製造できる。

【0103】

本発明の錠剤は、例えば直接圧縮法、または顆粒化法および圧縮法によって製造できる。

【0104】

本発明はさらに、被検者における痛み、熱、または不快感といった症状を治療するための方法を意図しており、その方法は、ここに記載されたようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、水分取り込み剤と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量の一種またはそれより多くのpH調整剤とを含む服用配合剤を前記被検者に投与する行程を含んでいて、投与はある時間、病気の症状を抑制したり緩和したりできる条件下で行われる。

【0105】

本発明のもう一つの観点は、痛みおよび/熱を感じているか、痛みおよび/熱が起こる予感がある被検者における痛みおよび/熱の管理に影響を与えるための方法を意図しており、その方法は、ここに記載されたようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、水分取り込み剤と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量の一種またはそれより多くのpH調整剤とを含む服用配合剤を前記被検者に投与する行程を

10

20

30

40

50

含んでいて、投与はある時間、病気の症状を抑制したり緩和したりできる条件下で行われる。

【0106】

またこれらの方法は、一種またはそれより多くの薬学的に許容される賦形剤を含む服用配合剤も関与できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0107】

本発明はさらに、以下の非-限定的な実施例によって説明される。

【実施例1】

【0108】

この非-限定的な実施例は、この発明に入るような一投与量あたり100-800mgの範囲にわたるpH調整剤としての炭酸塩と、改善された錠剤の溶解性とAUC20値を示す水分取り込み剤の存在を伴った急速溶解性のパラセタモールをベースとする別個の配合剤の範囲を含む。配合剤1は、数多くの配合剤で急速溶解性のパラセタモールとして用いられるパラセタモール-PVPクリスタルの配合剤および調整品を扱っている。

【0109】

全ての配合剤は、食事を抜いた健康な人の被検者に、1000mgの投与量のパラセタモールと等価な二個の錠剤を水とともに投与してテストした。パラセタモールの血漿レベルは、最初の一時間の間に採取した少なくとも10個のサンプルを用いて、投与してから8時間後まで測定した。インビトロでの錠剤溶解性は、USP溶解装置2において900mLの0.0033 N塩酸を用いて30 rpm、37 で測定した。

【0110】

インビトロ-インビボの線形相関(IVIVC)($R^2 = 0.60$)が、5人の被検者でクロスオーバーした設計で評価したそれぞれの配合剤を用いた23個の異なる錠剤配合剤の評価に基づき、パラセタモールのAUC20と、適合する錠剤についての溶解度の指數関数的速度定数(k_{diss})との間で確立された。したがって約150分·mg·L⁻¹のAUC20が、180秒間でパラセタモールの約70%の溶解度に対応する。不完全な線形相関関係が、23個の配合剤についての T_{max} および K_{diss} の間に存在していた($R^2 = 0.29$)。低めの T_{max} は一般に高いAUC20と関連しているが、 T_{max} が約120分·mg·L⁻¹のAUC20でプラトーに達することがわかり、このことは、吸収速度について好ましいインビボでの測定を行う場合、 T_{max} よりもむしろAUC20を利用できることを示唆している。

【0111】

26人の健康な絶食させた被検者において、二種のテストと二種の商業的に入手可能な配合剤について確認クロスオーバー試験を行ったところ、平均AUC20とインビトロでの溶解速度定数 k_{diss} との間に線形相関関係($R^2 = 0.990$)があった。この回帰は、AUCが150分·mg·L⁻¹であることは、配合剤から180秒間で約70%のパラセタモールが溶出したことと対応している。AUC20と180秒間で溶出したパラセタモールの%との間の線形相関関係は、 $R^2 = 0.996$ である。

【0112】

以下の表は、インビボでの薬物速度論的データとインビトロでの溶解性能とを備えた配合剤のうちのいくつかについての例を挙げている。

【0113】

10

20

30

40

【表1】

表1-急速溶解性のパラセタモールについての配合剤1

No.	成分	mg/錠
1	ポビドン K-30(PVP)	20-45
2	水	
3	96%(<i>v/v</i>)エタノール	
4	パラセタモール	500

10

溶媒の量、攪拌行程、および濾過を行う前の沈殿時間は、それぞれのバッチの大きさごとに決定する必要がある、エタノールと水の比率を異ならせて、二つの相に対する溶媒として用いることができる。

【0114】

通常クリスタルは300 μ 以下の容積メジアン径(D_{50})を持っていて、パラセタモールの急速溶解性の形態として挙動する。

【0115】

得られた結晶は通常、4-8%のPVPを含んでおり、使用する前にパラセタモールの含有量について評価する。これによって、500mgのパラセタモールに量的に等しくなるように、さらに処理するために計算できる。このクリスタルは、例えば錠剤を形成すべく圧縮することによって、またはカプセル剤に粉末混合物を充填することによって、最終的な産物に変換される前に配合剤に他の成分とともに混合される。

20

【0116】

配合剤2-10は、インピトロでの溶解性およびインピボでの薬物速度論的パラメータに対するpH調整剤の作用を証明するために、多重の5人の被検者においてクロスオーバー試験を行ってテストしたうちのいくつかである。全て、圧縮する前に成分と混合することによって調製された圧縮配合剤である。

【0117】

【表2】

表2-急速溶解性のパラセタモールを含む配合剤 2-10

成分	急速溶解性のパラセタモール								
	50-400mg の重炭酸ナトリウムを含む 炭酸塩 (一投与量あたり 100-800mg)								
pH 調整剤	2	3	4	5	6	7	8	9	なし
配合剤番号	2	3	4	5	6	7	8	9	10
500mg のパラセタモールに等価の配合剤 1 から得られるクリスタル	538	538	526	543	0	538	526	526	526
微粉化パラセタモール	0	0	0	0	500	0	0	0	0
重炭酸ナトリウム	50	200	200	200	200	400	125	0	0
重炭酸カリウム	0	0	0	0	0	0	100	0	0
クエン酸-巣岩物	6	0	25	25	25	50	0	0	0
モノハイドロジエンリン酸塩	0	0	0	0	0	0	0	200	0
尿素	0	0	0	0	0	0	0	30	0
マンニトール	0	0	0	50	50	0	0	0	0
スター ^チ 1500	50	50	50	0	0	50	50	50	50
ポビドン K-30	0	0	0	0	15	0	0	0	0
クロスポビドン	60	60	60	60	60	60	60	60	60
ステアリン酸	7	9	9	8	8	11	9	9	6

【0118】

【表3】

表3-配合剤2-10についてインピトロでの溶解性およびインピボでのデータ

pH調整剤	50-400mgの重炭酸ナトリウムを含む炭酸塩 (一投与量あたり100-800mg)								非炭酸塩	なし
平均 AUC20 分·mg·L ⁻¹ (集め られたデータ)	255								89	144
配合剤番号	1-2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
90秒間で放出 される%	92	91	91	96	84	79	75	9	20	20
平均 AUC20 分·mg·L ⁻¹	241	238	256	296	205	309	201	89	144	144
平均 Tmax 分	14.4	13.3	18.3	14.4	17.7	14.9	19.5	30.2	39.6	39.6

10

20

配合剤11および12は、pH調整剤とともに急速溶解性のパラセタモールを含む配合剤であり、それらを26人の健康な絶食した被検者において、二種の商業的に入手可能な「急速放出性製品」として記載されたパラセタモールのブランドと比較してインピボで評価した。

【0119】

【表4】

表4-顆粒化によって調製した配合剤11

番号	成分	mg/錠
パート1		
1	ポビドンK-29/32	20
2	水	
3	クロスボビドン	10
4	パラセタモール、微粉型	500
パート2		
5	重炭酸ナトリウム	200
6	スターチ1500	50
7	クロスボビドン	60
8	ステアリン酸	8

30

40

【0120】

【表5】

表5—直接圧縮法によって調製した配合剤 12

品目番号	成分	mg/錠
1	500mg のパラセタモールに等価の配合剤 1 から得られるクリスタル	519
2	重炭酸ナトリウム	200
3	スター ^チ 1500	50
4	クロス ^{ポビ} ドン	60
5	ステアリン酸	8

10

20

30

【0 1 2 1】

【表6】

表6—配合剤 11 および 12、並びに二種の商業的に入手可能なパラセタモール製品 A および B についてのインビトロおよびインビボでのデータ

製品	90 秒間で溶出した%	AUC _{20 分} mg.L ⁻¹
11	81	197
12	84	207
市販の製品 A	5	80
市販の市品 B	1	100

【実施例 2】

【0 1 2 2】

急速溶解性のパラセタモールの選択

以下のデータは、異なるグレードのパラセタモールを用いて作った錠剤のインビトロでの溶解性に対して、pH調整剤である重炭酸ナトリウムを添加した効果について証明している。6個の異なるグレードのパラセタモールを配合剤 13-18においてテストした。パラセタモールのそれぞれのサンプルに対して二種の配合剤が準備され、Aと名付けられたpH調整剤が含まれていないものと、Bと名付けられたpH調整剤が含まれているものである。

【0 1 2 3】

【表7】

表7-配合剤AおよびB

品目番号	成分	mg/錠	
		配合剤A	配合剤B
1	パラセタモール	100	100
2	重炭酸ナトリウム	0	100
3	ミクロクリスタリンセルロース	270	270
4	クロスボビドン	25	25
5	ステアリン酸マグネシウム	5	5

インビトロでの溶解性は、USP溶解装置2において900mLの0.0033 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで測定した。30秒間で溶解したパラセタモールの%を、pH調整剤である重炭酸ナトリウムの存在する場合、および存在しない場合でそれぞれのグレードのパラセタモールについて比較した。重炭酸ナトリウムによって引き起こされる溶解度の%増加を算出した。

【0124】

重炭酸ナトリウムによって引き起こされる溶解度の増加は、ある種のグレードのパラセタモールでかなり大きい。本発明の目的では、増加が500%を超えて大きい場合、それらのグレードのパラセタモールが急速溶解性のパラセタモールとして記載される。配合剤13-16で用いたパラセタモールは急速溶解性のパラセタモールの定義と合っており、配合剤17-18で用いられたパラセタモールは合っていない。

【0125】

【表8】

表8-重炭酸ナトリウムを含んで配合された錠剤、および含まないで配合された錠剤の溶解性に対する、パラセタモールのグレードの効果

パラセタモールサンプル配合剤番号	容積メジアン径(D_{50}) μm	アルゴンによる表面領域 $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	30秒後に溶出したパラセタモール%		
			重炭酸ナトリウムを含まないA	100mgの重炭酸ナトリウムを含むB	重炭酸ナトリウムを用いた場合の増加量% $B/A \times 100$
13	17	0.661	4.71	45.26	961
14	65	0.260	1.83	21.01	1148
15	203	0.365	2.36	32.84	1392
16	232	0.091	1.76	17.28	982
17	398	0.063	0.46	0.72	157
18	412	0.057	1.19	0.92	77

10

20

30

40

50

【実施例 3】

【0126】

インビトロでの溶解性試験に基づく水分取り込み剤の範囲の選択

この配合剤で用いられるさまざまな賦形剤は、崩壊剤やウィック剤、結着剤、およびフィラーのような特殊なカテゴリーとは別に、一般的に水分取り込み剤として分類することができる。ミクロクリスタリンセルロースは、これらすべてのカテゴリーに記載することができる例である。本発明の目的では、これらのカテゴリーのどれかに記載されている何らかの賦形剤が、水分取り込み剤の定義の中に入ると考えられる。

【0127】

pH調整剤と組み合わせて存在する水分取り込み剤が満足がゆくものでないならば、インビトロでの溶解は急速には起こらなかったことがわかっている。さらにインビトロでの錠剤の溶解性が減少することは、pH調整剤のレベルの増加と関連していること、また水分取り込み剤のレベルを増加させることによって溶解性能が復帰できることを意味していた。pH調整剤は含まないで水分取り込み剤を含む配合剤10は、180秒で20%しかパラセタモールのゆっくりとした溶解性が到達しないことを示している。このことは、両方の薬剤の満足性が配合剤中で発揮されている場合には90秒間で70%を超える溶解性があることと比較される。

【0128】

錠剤に含まれる水分取り込み剤の%、およびpH調整剤の重量に対する水分取り込み剤の比率が、得られる錠剤が目指すインビトロでの溶解性能を達成するのに重要である。

【0129】

【表9】

表9-別個の水分取り込み剤を含む、180秒以内に70%以上が溶出する配合剤

品目 番号	成分	mg/錠				
		19	20	21	22	23
配合剤番号						
1	パラセタモール 微粉型	500	500	500	100	100
2	重炭酸ナトリウム	275	275	275	100	40
3	ミクロクリスタリンセルロース	0	0	0	270	0
4	ポビドン K-30	0	0	0	0	4
5	スターチ 1500	70	70	70	0	10
6	クロスカルメロース	0	67	0	0	0
7	ナトリウムスターチグリコレート	0	0	67	0	0
8	クロスポビドン	67	0	0	0	12
9	ステアリン酸	7	7	7	0	0
10	ステアリン酸マグネシウム	0	0	0	5	1

【0130】

当業者は、ここに記載された発明が特定して記載されたもの以外に変形および修飾が可能であることを高く評価できる。本発明にはそのような変形および修飾の全てが含まれると理解すべきである。本発明はまた、この明細書に個別に、またはまとめて記載されているか、あるいは指示されている行程、特徴、組成物および化合物の全てと、前記行程または特徴のどれか二つまたはそれより多くからなるどれかおよび全ての組み合わせとを含んでいる。

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】平成19年1月16日(2007.1.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

容積メジアン径(D_{50})が350 μm 以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモール、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤、並びに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤を含む服用配合剤であって、前記パラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度で180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤。

【請求項2】

容積メジアン径(D_{50})が350 μm 以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモール、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤、並びに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤を含む服用配合剤において、前記少なくとも一種のpH調整剤が0.01から9.0ミリモルの塩酸を中和できる量であって、かつ服用配合剤の約1重量%から50重量%の量で存在する炭酸塩であり、また前記パラセタモールの少なくとも約5%が、その溶解度をアメリカ合衆国薬局方(USP)の溶解装置2にて900mLの0.0033 N塩酸を用いて37 度で測定した場合に、0 rpmで300秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤。

【請求項3】

容積メジアン径(D_{50})が350 μm 以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモール、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤、並びに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤を含む服用配合剤において、前記パラセタモールの溶解度をアメリカ合衆国薬局方(USP)の溶解装置2にて900mLの0.0033 N塩酸を用いて37 度で測定した場合に、

(a)パラセタモールの少なくとも約5%が0 rpmで300秒以内に服用配合剤から溶出され、そして

(b)パラセタモールの少なくとも約70%が30 rpmで180秒以内に服用配合剤から溶出される

ことを特徴とする服用配合剤。

【請求項4】

前記パラセタモールの少なくとも80%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度で180秒以内に服用配合剤から溶出される請求項1または請求項3の服用配合剤。

【請求項5】

前記服用配合剤は錠剤であり、前記パラセタモールの少なくとも20%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて0 rpm、37 度で300秒以内に服用配合剤から溶出される請求項2または請求項3の服用配合剤。

【請求項6】

前記パラセタモールの少なくとも80%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度で120秒以内に服用配合剤から溶出される請求項4の服用配合剤。

【請求項7】

前記パラセタモールの少なくとも70%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用い

て30 rpm、37 度90秒以内に服用配合剤から溶出される請求項4の服用配合剤。

【請求項8】

前記パラセタモールの少なくとも80%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 度90秒以内に服用配合剤から溶出される請求項7の服用配合剤。

【請求項9】

食事を抜いた健康な人である被検者に一回投与量1000 mgのパラセタモールを水とともに投与すると、約150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20が得られる請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の服用配合剤。

【請求項10】

食事を抜いた健康な人である被検者に一回投与量1000 mgのパラセタモールを水とともに投与すると、約170分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20が得られる請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の服用配合剤。

【請求項11】

前記配合剤に含まれるパラセタモールは、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いた場合、30 rpm、37 度の溶出速度が180秒以内で少なくとも30%である請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の服用配合剤。

【請求項12】

前記pH調整剤が可溶性および/または分散性である請求項1から請求項3、または請求項9から請求項11のいずれか1項に記載の服用配合剤。

【請求項13】

少なくとも一種のpH調整剤が塩基である請求項12の服用配合剤。

【請求項14】

少なくとも一種のpH調整剤が炭酸塩である請求項13の服用配合剤。

【請求項15】

前記炭酸塩が、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、ジナトリウム グリシン炭酸塩、ナトリウム グリシン炭酸塩、リジン炭酸塩、およびアルギニン炭酸塩からなるリストから選択される請求項14の服用配合剤。

【請求項16】

前記炭酸塩が水溶性である請求項15の服用配合剤。

【請求項17】

前記炭酸塩が炭酸ナトリウムである請求項16の服用配合剤。

【請求項18】

前記pH調整剤が約50mgから400mgの間の量の重炭酸ナトリウムであり、また前記パラセタモールが約500mgの量である請求項17の服用配合剤。

【請求項19】

前記pH調整剤が服用配合剤の約2重量%から約90重量%の量で含まれている請求項1から請求項3のいずれか1項または請求項9または請求項10または請求項18の服用配合剤。

【請求項20】

前記pH調整剤が服用配合剤の約2重量%から約80重量%の量で含まれている請求項19の服用配合剤。

【請求項21】

前記pH調整剤が服用配合剤の約2重量%から約70重量%の量で含まれている請求項20の服用配合剤。

【請求項22】

パラセタモールとpH調整剤との比が、約0.05:1から30:1までの間である請求項1から請求項3のいずれか1項または請求項9または請求項10または請求項19の服用配合剤。

【請求項23】

USPの溶解装置2において900mLの0.05N塩酸を用いた場合、30 rpm、37°で30秒後に前記服用配合剤から溶出される急速溶解性のパラセタモールの量は、炭酸塩のpH調整剤を含まない服用調整剤から溶出される急速溶解性のパラセタモールの量よりも少なくとも約5倍以上である請求項1から請求項3のいずれか1項または請求項9または請求項10または請求項19の服用配合剤。

【請求項24】

前記パラセタモールは容積メジアン径(D_{50})が約300μm以下である請求項1から請求項3のいずれか1項または請求項9または請求項10または請求項19の服用配合剤。

【請求項25】

前記パラセタモールは質量あたりの表面積の比率が約0.08m².g⁻¹以上である請求項1から請求項3のいずれか1項または請求項9または請求項10または請求項19の服用配合剤。

【請求項26】

パラセタモールの急速溶解性の形態が、塩、エステル、アミド、プロ-ドラッグまたはパラセタモールの誘導体である請求項1から請求項3のいずれか1項または請求項9または請求項10または請求項19の服用配合剤。

【請求項27】

パラセタモールの急速溶解性の形態は、一種またはそれより多くの結晶化変形剤の存在下で結晶化させたパラセタモールの製剤である請求項1から請求項3のいずれか1項または請求項9または請求項10または請求項19の服用配合剤。

【請求項28】

前記結晶化変形剤は、ポリマー、タンパク質またはそれらの混合物である請求項27の服用配合剤。

【請求項29】

前記結晶化変形剤はポリビニルピロリドンである請求項27の服用配合剤。

【請求項30】

前記パラセタモールの急速溶解性の形態は、顆粒の剤形である請求項1から請求項3のいずれか1項または請求項9または請求項10または請求項19の服用配合剤。

【請求項31】

前記顆粒は、pH調整剤および/または水分取り込み剤を含む請求項30の服用配合剤。

【請求項32】

極上の顆粒状パラセタモールおよび/またはpH調整剤および/または水分取り込み剤を含む請求項30の服用配合剤。

【請求項33】

前記顆粒がさらに崩壊剤を含む請求項30から請求項32のいずれか一項の服用配合剤。

【請求項34】

前記崩壊剤がクロスポビドン、クロスカルメロース、ナトリウムスターチグリコレート、スター^チおよび/またはスター^チ誘導体である請求項33の服用配合剤。

【請求項35】

前記水分取り込み剤が、架橋型ポリビニルピロリドン(クロスポビドン)、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウムスター^チグリコレート、ポビドン、デンブン、スター^チ誘導体、低置換型ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、硫酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ミクロクリスタリンセルロース、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ドクセート(docusate)ナトリウム、ゲーガム、マグネシウムアルミニウムシリケート、メチルセルロース、ポラクリリンカリウム、ケイ化ミクロクリスタリンセルロース、酸化マグネシウム、トラガカント、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、ラクトース、フルクトース、マルトース、ポリエチレングリコール、アミノ酸、シクロデキストリン、尿素および/またはポリビニルピロリドンから選択される請求項1から請求項3の

いすれか 1 項に記載の服用配合剤。

【請求項 3 6】

前記水分取り込み剤が、服用配合剤の約2重量%から約80重量%の量で含まれる請求項 1 から請求項 3 のいすれか 1 項、または請求項 3 5 の服用配合剤。

【請求項 3 7】

前記水分取り込み剤が、服用配合剤の約2重量%から約60重量%の量で含まれる請求項 3 6 の服用配合剤。

【請求項 3 8】

前記服用配合剤が、服用配合剤の重量あたり、約50-65%のパラセタモール、21-26%のpH調整剤、および約12-18%の水分取り込み剤を含む請求項 1 から請求項 3 のいすれか 1 項の服用配合剤。

【請求項 3 9】

服用配合剤の重量あたり、約50-65%のパラセタモール、21-26%の重炭酸ナトリウム、7-9%のクロスポビドンおよび約5-7%のスター^チ誘導体を含む請求項 1 から請求項 3 のいすれか 1 項の服用配合剤。

【請求項 4 0】

一種またはそれより多くの別の薬学的に活性な薬剤をさらに含む、請求項 1 から請求項 3 のいすれか 1 項、または請求項 9 または請求項 1 0 または請求項 1 9 または請求項 3 8 または請求項 3 9 の服用配合剤。

【請求項 4 1】

パラセタモールの投与量が1000mgであり、また服用配合剤が500mgのパラセタモールと、約0.3 mLから約55 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および / または約0.03 mmolから約5.5 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤とを含む、請求項 1 から請求項 3 のいすれか 1 項の服用配合剤。

【請求項 4 2】

服用配合剤が、500mgのパラセタモールと、約25mgから450mgの重炭酸ナトリウムとを含む請求項 1 から請求項 3 のいすれか 1 項の服用配合剤。

【請求項 4 3】

請求項 1 から請求項 3 のいすれか 1 項、または請求項 9 または請求項 1 0 または請求項 1 9 または請求項 3 8 または請求項 3 9 に定義されたとおりの服用配合剤を含む投与形態。

【請求項 4 4】

前記投与形態が、皮膜を施した錠剤、皮膜のない錠剤、カプセル剤、または粉末剤である請求項 4 3 の投与形態。

【請求項 4 5】

一種またはそれより多くの薬学的に活性な薬剤をさらに含む請求項 4 3 または請求項 4 4 の投与形態。

【請求項 4 6】

薬学的に活性な別の薬剤の一つは、USPの溶解装置2において37 で30 rpmのパドル回転を行った場合、900mLの0.05 N塩酸を用いると180秒以内で30%以下の溶解度を持つパラセタモールである請求項 4 5 の服用形態。

【請求項 4 7】

被検者における痛みおよび / または熱および / または不快感といった症状を治療するための方法において、その方法が、請求項 1 から請求項 3 のいすれか 1 項の服用配合剤を前記被検者に投与する行程を含むことを特徴とする治療方法。

【請求項 4 8】

前記被検者がヒトである請求項 4 7 の方法。

【請求項 4 9】

容積メジアン径(D_{50})が350 μ m以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールおよび少なくとも一種の他の薬物からなる活性剤、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸

を中和するのに充分な量および / または約 0.06 mmol から約 11 mmol の酸を中和するのに充分な量の pH 調整剤、並びに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤を含む服用配合剤であって、前記活性剤の少なくとも 70% が USP の溶解装置 2 にて 900mL の 0.05 N 塩酸を用いて 30 rpm、37 度 180 秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤。

【請求項 5 0】

容積メジアン径 (D_{50}) が 350 μm 以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールおよび少なくとも一種の他の活性剤からなる活性剤、約 0.6 mL から約 110 mL の 0.1 N 塩酸を中和するのに充分な量および / または約 0.06 mmol から約 11 mmol の酸を中和するのに充分な量の pH 調整剤、並びに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤を含む服用配合剤において、前記少なくとも一種の pH 調整剤が 0.01 から 9.0 ミリモルの塩酸を中和できる量であって、かつ服用配合剤の約 1 重量 % から 50 重量 % の量で存在する炭酸塩であり、また前記活性剤の少なくとも約 5% が、その溶解度をアメリカ合衆国薬局方 (USP) の溶解装置 2 にて 900mL の 0.0033 N 塩酸を用いて 37 度測定した場合に、0 rpm で 300 秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤。

【請求項 5 1】

容積メジアン径 (D_{50}) が 350 μm 以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールおよび少なくとも一種の他の活性剤からなる活性剤、約 0.6 mL から約 110 mL の 0.1 N 塩酸を中和するのに充分な量および / または約 0.06 mmol から約 11 mmol の酸を中和するのに充分な量の pH 調整剤、並びに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤を含む服用配合剤において、前記活性剤の溶解度をアメリカ合衆国薬局方 (USP) の溶解装置 2 にて 900mL の 0.0033 N 塩酸を用いて 37 度測定した場合に、

(a) その活性剤の少なくとも約 5% が 0 rpm で 300 秒以内に服用配合剤から溶出され、そして

(b) その活性剤の少なくとも約 70% が 30 rpm で 180 秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤。

【請求項 5 2】

前記活性剤の少なくとも 80% が、USP の溶解装置 2 にて 900mL の 0.05 N 塩酸を用いて 30 rpm、37 度 180 秒以内に服用配合剤から溶出される請求項 4 9 または請求項 5 1 の服用配合剤。

【請求項 5 3】

前記服用配合剤は錠剤であり、前記活性剤の少なくとも 20% が、USP の溶解装置 2 にて 900 mL の 0.05 N 塩酸を用いて 0 rpm、37 度 300 秒以内に服用配合剤から溶出される請求項 5 0 または請求項 5 1 の服用配合剤。

【請求項 5 4】

前記パラセタモールの少なくとも 80% が、USP の溶解装置 2 にて 900mL の 0.05 N 塩酸を用いて 30 rpm、37 度 120 秒以内に服用配合剤から溶出される請求項 5 3 の服用配合剤。

【請求項 5 5】

前記パラセタモールの少なくとも 70% が、USP の溶解装置 2 にて 900mL の 0.05 N 塩酸を用いて 30 rpm、37 度 90 秒以内に服用配合剤から溶出される請求項 5 3 の服用配合剤。

【請求項 5 6】

前記活性剤の少なくとも 80% が、USP の溶解装置 2 にて 900mL の 0.05 N 塩酸を用いて 30 rpm、37 度 90 秒以内に服用配合剤から溶出される請求項 5 3 の服用配合剤。

【請求項 5 7】

前記活性剤は、パラセタモールおよびトラマドールからなる請求項 5 9 から請求項 5 6 のいずれか一項に記載された服用配合剤。

【請求項 5 8】

前記 pH 調整剤が可溶性および / または分散性である請求項 4 9 から請求項 5 7 のいずれか一項に記載の服用配合剤。

【請求項 5 9】

少なくとも一種のpH調整剤が塩基である請求項5 8の服用配合剤。

【請求項6 0】

少なくとも一種のpH調整剤が炭酸塩である請求項5 9の服用配合剤。

【請求項6 1】

前記炭酸塩が、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、ジナトリウム グリシン炭酸塩、ナトリウム グリシン炭酸塩、リジン炭酸塩、およびアルギニン炭酸塩からなるリストから選択される請求項6 0の服用配合剤。

【請求項6 2】

前記炭酸塩が水溶性である請求項6 1の服用配合剤。

【請求項6 3】

前記炭酸塩が炭酸ナトリウムである請求項6 2の服用配合剤。

【請求項6 4】

前記pH調整剤が約50mgから400mgの間の量の重炭酸ナトリウムであり、また前記パラセタモールが約500ngの量である請求項6 3の服用配合剤。

【請求項6 5】

前記pH調整剤が服用配合剤の約2重量%から約90重量%の量で含まれている請求項4 9から請求項6 4のいずれか一項に記載の服用配合剤。

【請求項6 6】

前記pH調整剤が服用配合剤の約2重量%から約80重量%の量で含まれている請求項6 5の服用配合剤。

【請求項6 7】

前記pH調整剤が服用配合剤の約2重量%から約70重量%の量で含まれている請求項6 6の服用配合剤。

【請求項6 8】

パラセタモールとpH調整剤との比が、約0.05:1から30:1までの間である請求項4 9から請求項6 8のいずれか一項に記載の服用配合剤。

【請求項6 9】

USPの溶解装置2において900mLの0.05N塩酸を用いた場合、30 rpm、37°Cで30秒後に服用配合剤から溶出される活性剤の量は、炭酸塩のpH調整剤を含まない服用調整剤から溶出される活性剤の量よりも少なくとも約5倍以上である請求項4 9から請求項6 8のいずれか一項に記載の服用配合剤。

【請求項7 0】

前記活性剤は容積メジアン径(D₅₀)が約300μm以下である請求項4 9から請求項6 9のいずれか一項に記載の服用配合剤。

【請求項7 1】

前記活性剤は質量あたりの表面積の比率が約0.08m²·g⁻¹以上である請求項4 9から請求項7 0のいずれか一項に記載の服用配合剤。

【請求項7 2】

服用配合剤が、500mgの活性剤と、約25mgから450mgの重炭酸ナトリウムとを含む請求項4 9から請求項7 1のいずれか一項の服用配合剤。

【請求項7 3】

請求項4 9から請求項7 2のいずれか一項に定義されたとおりの服用配合剤を含む投与形態。

【請求項7 4】

前記投与形態が、皮膜を施した錠剤、皮膜のない錠剤、カプセル剤、または粉末剤である請求項7 3の投与形態。

【請求項7 5】

被検者における痛みおよび/または熱および/または不快感といった症状を治療するための方法において、その方法が、請求項4 9から請求項7 2のいずれか一項の服用配合剤

を前記被検者に投与する行程を含むことを特徴とする治療方法。

【請求項 7 6】

前記被検者がヒトである請求項 7 5 の方法。

【手続補正書】

【提出日】 平成 19 年 1 月 16 日 (2007.1.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経口供給系

【技術分野】

【0001】

本発明は概してパラセタモールを含む配合剤に関する。さらに特定すると本発明は、経口投与した後で循環系にパラセタモールが容易に急速供給されるパラセタモール含有服用配合剤を提供する。さらに本発明は効果的な痛みの解放を誘導するための方法に関しており、それにはパラセタモール配合剤の投与による鎮痛効果が含まれる。

【背景技術】

【0002】

この明細書で述べられている刊行物である引用文献の詳記もこの説明の終わりに集められている。

【0003】

この明細書において何らかの従来技術に関しては、この従来技術がどの分野においても共通の一般的な知識の一部を形成するという認識もしくは何らかの形態の示唆ではなく、またはその認識もしくは示唆であるととらえるべきではない。

【0004】

パラセタモールはN-アセチル-p-アミノフェノール、アセトアミノフェンおよびAPAPとしても知られていて、鎮痛作用および解熱作用のある薬剤であり、処方が必要な医薬品、および処方の必要なない医薬品として広く用いられている。パラセタモールは1950年代に始めて市販され、現在は一般的に用いられている薬剤である(Prescott Am. J. Ther. 7 (2): 143-147 2000)。パラセタモールの鎮痛解熱作用についての正確なメカニズムは明らかになっていない。しかしながらいくつかの研究では、投与の速度がファクターであると示唆されている(Nielsenら、Eur. J. Clin. Pharmacol. 42 (3): 261-264, 1992、Luthyら、Schweiz Med. Wochenschr 123 (Suppl 50) / II: 406, 1993)。したがってパラセタモールの吸収速度を高めることは、経口投与後の鎮痛作用をより大きく、またさらに速やかにできる。このことから経口供給は、とりわけパラセタモールのような投与量が多くかつ頻繁に投与される薬物では、最終的なユーザーにとって最も便利で最も受け入れやすい薬物投与法である。

【0005】

化合物の経口配合剤の吸収速度と吸収量を改善することが実質的な研究対象となってきた。一般的に固形状の服用組成物が一旦胃に達すると崩壊および/または溶解が進行し、それから小腸に移行してそこで活性成分が小腸壁を通して吸収され、作用部位に到達する前に門脈と肝臓を経て循環系に入る。

【0006】

吸収速度はしばしば、薬物速度論上の標準パラメータを比較することによって、例えば血漿濃度がピークに達する時間(T_{max})とピークに達した血漿濃度(C_{max})によって評価される。吸収濃度は、血漿濃度 - 時間曲線(AUC)の下にある領域によって評価される。短いT_{max}は吸収が素早いことを示すために用いられる。経口投与される製剤についての生物学的利用可能性および生物学的同等性の研究に対する産業上FDAガイダンス(The FDA Guidance

for Industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Products (2003))、および関連する刊行物(Chenら、Clin. Pharmacokinet. 40 (8): 565-72, 2001)は、かなり部分的なAUCが急速吸収の指標となるであろうことから、初期の投与測定法として部分的AUCの利用を推奨した。既知の配合剤に対するパラメータは、患者によって大きく異なる。またそのパラメータは、サンプリングスケジュールや患者の状況、さらに患者の健康状態のような研究プロトコールの観点によっても変化する。この明細書で引用された値は、特別に注記しないかぎり平均±標準偏差として用いられている。

【 0 0 0 7 】

McNeillによって提供されたパラセタモール錠剤についてのTmax値は、対応するCmax値が $11.99\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ で標準偏差が1.02の場合に、45.6分で標準偏差が7.2分であると表示されている(Ameerら、J. Pharm. Sci., 72: 955-958, 1983)。表示されている他の値には、Tmaxが 35.6 ± 27.7 分でCmaxが $9.47\pm 4.18\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (Rumbleら、Clin. Pharmacokinet. 20 (2): 167-173, 1991)である場合、パラレン錠およびパナドール錠についてのTmaxが1.82時間で標準偏差が0.46時間であって、Cmaxが $20.4\pm 3.2\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ である場合、Tmaxが35分、さらに77分と同程度の大きさであって、Cmax値が $17.02\pm 6.04\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (Grattanら、Eur. J. Pharm. Biopharm. 49 (3): 225-229, 2000)である場合がある。

【 0 0 0 8 】

人で有効な鎮痛薬となるパラセタモールの血漿濃度範囲は、約 $5\text{-}20\text{\mu g}\cdot\text{mL}^{-1}$ であると見積もられている(Prescott, Medical Clinics of North America, 58: 907-916, 1974)。解熱剤としては、 $10\text{-}20\text{\mu g}\cdot\text{mL}^{-1}$ の濃度のパラセタモールが有効であると示されている(Rumackら、Pediatrics 62 (Suppl): 898-903, 1978)。

【 0 0 0 9 】

アメリカ合衆国食品医薬品局(the United States Food and Drug Administration (FDA))に対してパラセタモールの安全性と有効性を証明するために、チレノールに関連して2002年にMcNeillによって資料が作られた提出物において、50%最大薬物応答(EC50)を示す有効濃度は $15.2\text{\mu g}\cdot\text{mL}^{-1}$ と $16.55\text{\mu g}\cdot\text{mL}^{-1}$ の間であると見積もられた(FDAに対するMcNeilの提出物、2002)。

【 0 0 1 0 】

Prescott(1974、同上文献)は、43人の患者にパラセタモールの治療用量を投与してから1時間後の濃度が80倍程度の範囲になるらしいと報告した。彼は、薬学的速度論上の違いが、鎮痛薬としての応答速度に影響を与えると結論づけた。実際に多くの患者が治療効果を得ることができなかつたらしい。

【 0 0 1 1 】

米国特許明細書第6,316,025号においてGrattanは、一錠あたり300mgから1000mgの重炭酸ナトリウムを含んでいて、重炭酸ナトリウムに対するパラセタモールの比率が0.74から1の間であるようなパラセタモールの服用錠剤を記載している。Grattanら(2000、同上文献)は引き続き、630mgの重炭酸ナトリウムを含む配合剤はTmaxが 17.5 ± 4.95 分でCmaxが $29.79\pm 9.06\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ であると報告した。このことは、重炭酸ナトリウムを100mLの水と共に飲んだ場合に等張性となる、重炭酸ナトリウムの浸透作用によるものであると示唆された。

【 0 0 1 2 】

米国特許出願明細書第20040204475号には、重炭酸ナトリウムとエレトリプタンを含む配合剤が記載されている。重炭酸ナトリウムは、血清とほぼ等張性の十二指腸での濃度となるような量で投与される(150mmol)。例示した配合剤は全て630mgの重炭酸ナトリウムを含んでいた。

【 0 0 1 3 】

米国特許出願明細書第20040170681号には、一錠あたり100mg以下の重炭酸ナトリウムを含むパラセタモール配合剤が記載されている。パラセタモールの約90%が、米国薬局方(USP)の溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで15分以内にこの服用配合剤から放出されると記載されている。食事を抜いた患者に100mgの用量でパラセタモールが投与された場合、投与して20分後の血漿濃度 - 時間曲線下の領域(AUC20)が $17\text{\mu g}\cdot\text{mL}^{-1}$

に結果的になるような配合剤が例示されている。

【0014】

英國特許第2103087号には、パラセタモール錠に制酸剤を利用する事が記載されている。炭酸カルシウムおよび重炭酸ナトリウムを含む制酸剤は60-1200mgの範囲内で用いられた。吸収速度の最大の増加は重炭酸ナトリウムを225mg入れた場合に認められ、それは従来のパラセタモール錠と比較してパラセタモールの吸収速度が7%から31%の間で増加することを示した。報告されている最短のT_{max}は29分であった。

【0015】

本発明によると、薬物の溶解性および吸収性が有意に改善されているパラセタモール配合剤が、特定すると服用の配合剤が定義されている。

【特許文献1】米国特許出願明細書第20040170681号

【特許文献2】米国特許出願明細書第20040204475号

【特許文献3】米国特許明細書第6,316,025号

【非特許文献1】Ameerら、J. Pharm. Sci., 72: 955-958, 1983

【非特許文献2】Chenら、Clin. Pharmacokinet. 40 (8): 565-72, 2001

【非特許文献3】Grattanら、Eur. J. Pharm. Biopharm 49(3): 225-229, 2000

【非特許文献4】経口投与される製剤についての生物学的利用可能性および生物学的同等性の研究に対する産業上FDAガイダンス(The FDA Guidance for Industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Products) - General Considerations, March 2003

【非特許文献5】Luthyら、Schweiz Med. Wochenschr 123 (Suppl 50)/ II: 406, 1993

【非特許文献6】McNeil 薬剤の消費 & 特異性、2002年9月19日の非 - 処方薬報告委員会会合でアセトアミノフェンについてFDAへ提出。

【非特許文献7】Neilsenら、Eur. J. Clin. Pharmacol. 42 (3): 261-264, 1992

【非特許文献8】Prescott, Medical Clinics of North America, 58: 907-916, 1974

【非特許文献9】Prescott Am. J. Ther. 7 (2) : 143-147 2000

【非特許文献10】Rumbleら、Clin. Pharmacokinet. 20 (2): 167-173, 1991

【非特許文献11】Rumackら、Pediatrics 62 (Suppl): 898-903, 1978

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明は概して言うと、急速吸収型の経口供給系の剤形にしたパラセタモール配合剤に関する。特定すると本発明は、パラセタモール、一種またはそれより多くのpH調整剤、および容易に水分を取り込めるようにする一種またはそれより多くの薬剤を含む服用配合剤を提供する。パラセタモールは、急速溶解型のパラセタモールとして組み入れられる。

【0017】

したがって本発明は、パラセタモールの急速に溶解する形態、pH調整剤、および容易に水分を取り込めるようにする薬剤を含む服用配合剤であって、その場合のpH調整剤が約0.6mLから約110mLの0.1N塩酸を中和するのに充分な量、および/または約0.06mmolから約11mmolの酸を中和するのに充分な量で存在し、またその服用配合剤に含まれるパラセタモールの少なくとも約70%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37°で180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤を提供する。

【0018】

本発明はさらに、急速溶解性のパラセタモールと、pH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合のpH調整剤が約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量で存在し、またその服用配合剤に含まれるパラセタモールの少なくとも

約5%が、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて0 rpm、37 °Cで300秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤を提供する。

【0019】

本発明はまた、容積メジアン径(D_{50})が350 μm以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモール、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤、並びに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤を含む服用配合剤において、前記パラセタモールの溶解度をアメリカ合衆国薬局方(USP)の溶解装置2にて900mLの0.0033 N塩酸を用いて37 °Cで測定した場合に、

(a)パラセタモールの少なくとも約5%が0 rpmで300秒以内に服用配合剤から溶出され、そして

(b)パラセタモールの少なくとも約70%が30 rpmで180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤を提供する。

【0020】

パラセタモールの急速に溶解する形態は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールを含んでいる。またUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に少なくとも30%の溶出速度を示すパラセタモール調製物も含まれる。

【0021】

したがって本発明の別の観点は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合のパラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤に向けられる。

【0022】

別の態様では本発明は、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合の30 rpm、37 °Cでの溶出速度が180秒以内で少なくとも30%を示すパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの塩酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合のパラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤が意図されている。

【0023】

本発明の服用配合剤は、食事を抜いた健康な人の被検者において平均AUC20(即ち、投与して20分後の血漿濃度 - 時間曲線下の領域)が150分·mg·L⁻¹以上を、パラセタモール1000mgの投与で達成する。

【0024】

したがって本発明のもう一つの観点は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、この場合、食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できるような服用配合剤を提供する。

【0025】

関連する観点では本発明は、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合の30 rpm、37 °Cでの溶出速度が180秒以内で少なくとも30%を示すパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmol

から約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合、食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できるような服用配合剤を提供する。

【0026】

本発明のもう一つの観点は、被覆が施された錠剤、被覆のない錠剤、カプセル剤、ペースト剤、カシェ剤、コロイド剤、ゲル剤または融解剤のような投与形態を提供することにある。

【0027】

本発明はさらに、人の被検者において鎮痛性または解熱性の効果などの治療用指標を処理するための方法を意図しており、その方法は、容積メジアン径(D₅₀)が350 μm以下、そして表面積が0.07 m²·g⁻¹以上のパラセタモールの急速溶解性の形態を、pH調整剤と、さらに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤とともに含有する服用配合剤を、痛みを解放するのに有効な量で前記患者に投与する行程を含んでいて、その際のpH調整剤は約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの塩酸を中和するのに充分な量であり、またその際の服用配合剤に含まれるパラセタモールの少なくとも約70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする。

【0028】

本発明はさらに、患者における痛みの解放を誘導するための医薬品の製造において、食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できるようなパラセタモールの形態を利用することに向けられる。

【0029】

別の態様において本発明は、人の被検者において痛みまたは熱を治療するための方法を意図しており、その方法は、容積メジアン径(D₅₀)が350 μm以下、そして表面積が0.07 m²·g⁻¹以上のパラセタモールの急速溶解性の形態を、pH調整剤と、さらに服用配合剤への水分の取り込みを容易化する薬剤とともに含有する服用配合剤を、痛みを解放したり熱を下げたりするのに有効な量で前記患者に投与する行程を含んでいて、その際のpH調整剤は約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの塩酸を中和するのに充分な量であり、またこの場合には食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できることを特徴とする。

【0030】

さらに別の態様での本発明は人の被検者において鎮痛作用などの痛みの解放を誘導するための方法を提供し、その方法は、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に少なくとも30%が溶出される溶出速度を示すパラセタモールの急速溶解性の形態を、pH調整剤と、さらに錠剤への水分の取り込みを容易化する薬剤とともに含有する服用配合剤を、痛みを解放するのに有効な量で前記患者に投与する行程を含んでいて、その際のpH調整剤は約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの塩酸を中和するのに充分な量であり、またその際の服用配合剤に含まれるパラセタモールの少なくとも約70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする。

【課題を解決するための手段】

【0031】

この明細書を通してその文章の中で別途断らない限り、「含む(comprise)」という用語、または「含む(comprises)」もしくは「含んでいる(comprising)」のような変化形は、述べられている要素もしくは整数、または要素もしくは整数のグループを包含することを意味するが、何らかの他の要素もしくは整数、または要素または整数のグループの除外部

分は意味しないと理解されるであろう。

【 0 0 3 2 】

本発明はパラセタモール配合物を提供し、特定するとパラセタモールの急速溶解性の経口投与形態を提供する。経口投与形態は一般に、服用配合剤とここでは言われる。服用配合剤は一般に、パラセタモールをpH調整剤、および水分の取り込みを容易化する薬剤と組み合わせて含有している。本発明の経口投与形態は任意であるが、水、または何らかの他の水性・ベースの液体とともに投与することができる。

【 0 0 3 3 】

したがって本発明は、パラセタモールの急速溶解性の形態と、pH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤を提供し、この場合pH調整剤は約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量で存在し、また服用配合剤に含まれるパラセタモールの少なくとも約70%はUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から溶出される。

【 0 0 3 4 】

別記して指示しない限り本発明は、特定の配合剤成分、製造方法、投薬計画などに限定されず、例えば変化してもよい。またここで用いた用語法は、特定の態様のみを説明する目的のためのものであって、限定する意図はないことも理解すべきである。

【 0 0 3 5 】

また本発明の明細書で用いられている場合、冠詞の型「a」、「an」および「the」は、この文章で別記して明らかに指示しない限り複数の見方も含むことに気づくべきである。したがって例えば「薬物」に関しては、単独の薬物だけでなく二種またはそれより多くの薬物も含まれ、「pH調整剤(a pH modulating agent)」に関しては、単独のpH調整剤だけでなく二種またはそれより多くのpH調整剤も含まれ、「水分取り込み剤(a water uptake agent)」に関しては、単独の水分取り込み剤だけでなく二種またはそれより多くの水分取り込み剤も含まれ、さらに他のも同様である。

【 0 0 3 6 】

パラセタモールの急速に溶解する形態は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールを含んでいる。これとは別に、またはそれに追加して、USPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に少なくとも30%の溶出速度を示すパラセタモール調製物も含まれる。

【 0 0 3 7 】

したがって本発明の別の観点は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤を提供し、その場合のパラセタモールの少なくとも70%はUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする。

【 0 0 3 8 】

関連する観点において本発明は、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合の30 rpm、37 °Cでの溶出速度が180秒以内で少なくとも30%を示すパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合のパラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2にて900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から溶出されることを特徴とする服用配合剤に向けられる。

【 0 0 3 9 】

本発明の服用配合剤は、食事を抜いた健康な人の被検者において平均AUC20が150分·mg·L⁻¹以上を、パラセタモール1000mgの投与で達成する。

【 0 0 4 0 】

したがって本発明のもう一つの観点は、容積メジアン径(D_{50})が350 μm 以下、そして表面積が $0.07 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上のパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、この場合、食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できるような服用配合剤を提供する。

【0041】

関連する観点では本発明は、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合の30 rpm、37 °Cでの溶出速度が180秒以内で少なくとも30%を示すパラセタモールの形態と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、水分の取り込みを容易化する薬剤とを含む服用配合剤であって、その場合、食事を抜いた健康な人の被検者に1000mgのパラセタモールを投与することによって、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20を達成できるような服用配合剤を提供する。

【0042】

本発明を説明し、範囲を特定する際、以下の用語法が以下に列挙した定義に従って用いられる。

【0043】

「活性薬」、「化合物」、「薬理学的に活性な薬剤」、「医薬品」、「活性剤」、「活性成分」、「薬物」および「薬物成分」という用語は、この明細書を通して相互変換可能に用いられる。これらの用語は、限定するわけではないが、塩類、エステル類、アミド類、プロ-ドラッグ類、活性な代謝産物、アナログなどを含むここで特別に述べられている活性剤の薬学的に許容され、かつ薬理学的に活性な成分も包含する。「活性剤」、「化合物」、「薬理学的に活性な薬剤」、「医薬品」、「活性剤」、「薬物」、「薬物成分」、および「パラセタモール」という用語が用いられる場合、これにはそれらの化合物はもちろん、それらと本質的に同様の薬学的に許容され、薬理学的に活性な塩類、エステル類、アミド類、プロ-ドラッグ類、代謝産物、アナログなども含まれると解釈すべきである。「薬物」、「化合物」などの用語は、単独の分子であってもよいし、または分子の複合物であってもよい。

【0044】

ここで用いたようなパラセタモールの「有効量」または「治療上の有効量」という用語については、パラセタモールの充分量を用いれば、治療したり抑制したりされる症状の緩和、というような望まれる治療効果または望まれる薬理学的、生理学的もしくは生化学的イベントがもたらされる。当然のことながら望ましくない作用である、例えば副作用が時として望ましい治療効果とともに現れる。したがって実務者が適当な「有効量」がどれだけであるかを決定する際には、潜在的な利点と潜在的なリスクとのバランスを図る。

【0045】

「供給」および「投与」という用語はこの明細書を通して相互変換可能に用いられ、個人に経口投与剤を与える行為を意味する。「投与する」という用語はここでは、「供給する」、「与える」、「導入する」、または「服用する」と同義語であると考えられる。

【0046】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、生物学的にまたは他の意味でも望ましくないわけではない材料からなる薬学的なビヒクルを意味しており、即ち経口服用剤が幾分かの、または一つの実質的に反する反応を引き起こすことなくパラセタモールとともに患者に投与することができる。賦形剤は担体や、希釈剤、結着剤、洗浄剤、着色剤、風味剤、湿潤剤もしくは乳化剤、保存料、滑剤、潤滑剤のような他の添加剤を含んでいてもよく、崩壊剤も同様である。

【0047】

同様に、この明細書で用いられているパラセタモールの「薬学的に許容される」塩、エステル、アミド、プロ-ドラッグ、またはパラセタモールの誘導体とは、生物学的に、ま

たは他の意味でも望ましくないわけではない塩、エステル、アミド、プロ-ドラッグ、または誘導体である。

【0048】

ここで用いられる「治療する」および「治療」という用語は、症状の重症度および／もしくは頻度を減少させたり緩和させたりすること、症状および／もしくは基になる原因を減らすこと、並びに／または症状および／もしくは基になる原因の出現を抑制することを言う。このように例えば患者を「治療する」ことには、特定の症状の後戻りを阻止したり引き起こしたりすることによって臨床的症状のある人を治療することはもちろん、疑いのある人の特定の異常または悪い生理学的イベントを抑制することも関連している。したがって例えば痛みを解放する必要のある患者を治療する方法には、痛みの状態を治療することだけでなく、痛みを抑制することの両方が含まれる。痛みの治療に関しては、鎮痛薬の導入が行われる。さらに対象の配合剤は、痛みの解放を必要としている病気の症状を治療するために用いられる。

【0049】

ここで考慮されている病気は、痛みおよび／もしくは熱の解放、痛みおよび／もしくは熱の抑制、痛みおよび／もしくは熱の減少、並びに／または痛みおよび／もしくは熱のレベルの治療といった、痛みや熱の管理を必要としている病気を含む。

【0050】

C_{max} は、パラセタモールのピークの血漿濃度である。AUC₂₀は投与してから20分間の血漿濃度-時間曲線下の部分的領域である。T_{max}はパラセタモールの血漿濃度がピークに達する時間である。

【0051】

「pH調整剤」に関して言うと、一種またはそれより多くのpH陽性剤が含まれる。これらには、酸、塩基、または一種もしくはそれより多くの酸および／または塩基の組み合わせが含まれる。一種より多くとは、2から約10までを意味していて、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10種のpH調整剤である。

【0052】

一つの特定の態様においては少なくとも一種のpH調整剤は可溶性および／または分散性である。

【0053】

もう一つの特定の態様においては少なくとも一種のpH調整剤は塩基である。

【0054】

好適なpH調整剤の非-限定的な例としては、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ジナトリウムグリシン炭酸塩、ナトリウムグリシン炭酸塩、リジン炭酸塩、アルギニン炭酸塩、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、メタ酒石酸、アジピン酸、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、並びにアスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、ロイシン、チロシンおよびプリプロトファンのようなアミノ酸、さらにそれらの二種またはそれより多くの組み合わせも同様に挙げられる。

【0055】

好適には、少なくとも一種のpH調整剤は例えばアルカリ金属炭酸塩のような炭酸塩である。

【0056】

望ましくは炭酸塩は水溶性である。

【0057】

好ましくは服用配合剤に含まれるpH調整剤は、12mLから05mLの0.1N HClを中和する能力がある。付け加えて服用配合剤に含まれるpH調整剤は、1.2mmolから9.5mmolの酸を中和する能力ある。

【0058】

pH調整剤は一般に、服用配合剤の約2重量%から約90重量%の量で含まれる。さらに好

ましくはpH調整剤は、服用配合剤の約2重量%から約80重量%の量で含まれ、そして最も好ましくは約2重量%から約70重量%の量で含まれる。pH調整剤の重量あたりのパーセント量の例は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、または90%である。

【 0 0 5 9 】

pH調整剤に対するパラセタモールの比は好ましくは、重量比で両端を含めて0.5:1から30:1の間である。更に好ましくはpH調整剤に対するパラセタモールの重量比は、1:1から20:1の間である。例としては、重量比で0.5:1、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、または30:1である。

【 0 0 6 0 】

一態様においてpH調整剤は重炭酸ナトリウムおよび/または重炭酸カリウムおよび/または炭酸マグネシウムおよび/またはクエン酸であり、それは服用配合剤の重量あたり2%から75%の量で含まれる。

【 0 0 6 1 】

パラセタモールは配合剤(例えば錠剤)あたり、約1000mgまたは約500mgの量で含まれると都合がよく、pH調整剤はパラセタモール、500mgあたり50mgから450mgの量で、例えば500mgの配合剤あたり、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、または450mgの量で含まれる。

【 0 0 6 2 】

好ましくはpH調整剤は、服用配合剤中のパラセタモールあたり100mgから300mgの量で含まれる。より好ましくはpH調整剤は重炭酸ナトリウムである。

【 0 0 6 3 】

より好ましくは、食事を抜いた健康な人の被検者に服用配合剤に含まれる1000mgのパラセタモールを水と共に投与すると、健康な食事を抜いた人の被検者に約170分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20が得られる。

【0064】

一態様においては服用配合剤は錠剤であり、パラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から溶出される。さらに好ましくは少なくとも80%が180秒以内に溶出される。

【0065】

別の態様では服用配合剤は錠剤であり、パラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合、30 rpm、37 °Cで120秒以内に服用配合剤から溶出される。さらに好ましくは少なくとも80%が120秒以内に溶出される。

【0066】

さらに別の態様では服用配合剤は錠剤であり、パラセタモールの少なくとも70%がUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合、30 rpm、37 °Cで90秒以内に服用配合剤から溶出される。さらに好ましくは少なくとも80%が90秒以内に溶出される。

【0067】

「急速溶解性の形態のパラセタモールとして服用配合剤に入れられるパラセタモール」に関して言うと、パラセタモールの急速溶解性の形態、および製造工程でパラセタモールの急速溶解性の形態に変換されるパラセタモールを含んでいる。

【0068】

パラセタモールの急速溶解性の形態は、気体吸収によって測定した場合の質量に対する表面積の比が約0.08m²·g⁻¹以上の大きさであり、および/またはレーザ回折法によって測定した場合の容積メジアン径(D₅₀)が約300 μm以下の粒子径であるパラセタモールを含んでいる。

【0069】

一態様におけるパラセタモールは、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いて37 °Cで30 rpmパドル回転させた場合の溶出速度が望ましくは、180秒以内に少なくとも30%が溶出される急速溶解性の形態である。

【0070】

また、標準的な形態のパラセタモールは製造工程を経て急速溶解性の形態に変換することができ、その際には最終的な産物は、USPの溶解装置2における溶解速度が900mLの0.05 N塩酸を用いた場合に30 rpm、37 °Cで180秒以内に少なくとも70%が溶出されるようになっている。

【0071】

好ましい態様では、USPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いて30 rpm、37 °Cで30秒後に炭酸塩からなるpH調整剤を存在させた服用配合剤から溶出したパラセタモールの量は、炭酸塩からなるpH調整剤を存在させない服用配合剤から溶出したパラセタモールの量よりも、少なくとも5倍以上である。

【0072】

一態様において急速溶解性のパラセタモールはD₅₀粒子径が300 μm以下である。

【0073】

パラセタモールの急速溶解性形態にはミクロ粒子またはサブ-ミクロ粒子と、粒子径を小さくしたりおよび/または表面積を大きくしたりした粒子だけではなく、パラセタモールの変形した結晶とが含まれている。

【0074】

別の態様ではパラセタモールの急速溶解性の形態は、パラセタモールの塩、エステル、アミド、プロ-ドラッグまたは他の薬学的に許容されるパラセタモールの誘導体である。

【0075】

一態様においてはパラセタモールの結晶を、変形結晶を生じさせるために、ポリマーもしくはタンパク質、またはその混合物のような結晶化変形剤が存在するところで再結晶さ

せる。用いることのできるポリマーはポリビニルピロリドン(PVP)、およびポリビニルピロリドンのサブユニットとの共重合体である。用いることのできるタンパク質には、アルブミン(ウシ、またはヒツジ)、パパイン、ペプシン、およびその他のものが含まれる。好ましくはポリビニルピロリドンは結晶化する間中存在する。

【 0 0 7 6 】

好ましくはPVP-パラセタモール-コ-クリスタル(co-crystal)をガス吸収法によって測定すると、質量に対する表面積の比率は $0.2 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 以上である。

【 0 0 7 7 】

適切な場合、変形したパラセタモール結晶は D_{50} 粒子径が50 - 300 μm の範囲内であり、例えば、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、または $300 \mu\text{m}$ である。

【 0 0 7 8 】

一態様においてパラセタモールの急速溶解性の形態は、湿潤マッシング法(wet massing)、乾燥スラグ法(dry slugging)もしくは粉末成型法(compaction)、凍結化ベッド(fluidized bed)もしくはスプレードライ法(spray drying)などの顆粒化技術によって製造された顆粒の形態になっており、その際高エネルギーの顆粒造成機が用いられてもよい。また顆粒には、pH調整剤および/または水分取り込み剤が含まれていてもよい。服用配合剤は任意であるが、過剰の顆粒状パラセタモールおよび/またはpH調整剤および/または水分取り込み剤を含んでいてもよい。

【 0 0 7 9 】

好ましくはその顆粒には、限定するわけではないがクロスポビドン、クロスカルメロース、ナトリウムスター γ グリコレート、スター γ および/またはスター γ 誘導体などの一種またはそれより多くの崩壊剤が含まれる。

【 0 0 8 0 】

一態様においてパラセタモールの急速溶解性の形態は、マンニトールを含む共融物のようなパラセタモールの溶解性を高める分子をさらに含む服用配合剤に入れて提供される。

【 0 0 8 1 】

従って本発明の別の態様は、ここに記載されているようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量のpH調整剤とを含む服用配合剤に向かれており、それはUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合、30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から少なくとも約70%のパラセタモールが溶出できるものであり、また食事を抜いた健康な人の被検者に全部で1000mgのパラセタモールを含む服用配合剤を投与することで、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20が達成できる。

【 0 0 8 2 】

技術者は、服用配合剤が一種またはそれより多くの薬学的に許容される賦形剤も含むこ

とが可能であると認識できる。

【 0 0 8 3 】

「水分取り込み剤」に関しては、水の取り込みを容易にする薬剤を含む。これらは単独か組み合わせて用いられ、水を吸収したり、水に溶解したり、または水を動かしたりできる導水剤(wicking agents)、崩壊剤、結着剤、担体、および他の親水性賦形剤が含まれるであろう。排他的ではないが一般に、「水分取り込み剤」は服用配合剤への水の取り込みを容易にする。

【 0 0 8 4 】

好ましい水分取り込み剤としては、架橋型ポリビニルピロリドン(クロスポビドン(cross povidone))、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウムスター-チグリコレート、デンプン、スター-チ誘導体、低置換型ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、硫酸カルシウム、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ミクロクリスタリンセルロース、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ドクセート(docusate)ナトリウム、グーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、マグネシウムアルミニウムシリケート、メチルセルロース、ポラクリリン、カリウム、ケイ化ミクロクリスタリンセルロース、酸化マグネシウム、トラガカント、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、スクロース、ラクトース、フルクトース、マルトース、ポリエチレングリコール、アミノ酸、シクロデキストリン、尿素および/またはポリビニルピロリドン(ポビドン(povidone)、PVP)が挙げられる。

【 0 0 8 5 】

水分取り込み剤は服用配合剤の2重量%から80重量%の量で、より好ましくは服用配合剤の2重量%から60重量%の間の量で存在しているとよい。

【 0 0 8 6 】

pH調整剤に対する水分取り込み剤の比率は好ましくは、重量比で0.1:1から20:1の間であり、例えば0.1:1、0.2:1、0.3:1、0.4:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1、0.8:1、0.9:1、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1または20:1である。pH調整剤に対する水分取り込み剤の比率はより好ましくは、重量比で0.3:1および15:1の間である。

【 0 0 8 7 】

任意であるが服用配合剤はまた、一種またはそれより多くの賦形剤、または風味剤、着色剤、甘味料および保存料のような他の成分を含有していてもよい。

【 0 0 8 8 】

したがって本発明の別の観点は、ここに記載されているようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、服用配合剤の80重量%までの量の水分取り込み剤とを含む服用配合剤に向けられており、それはUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合、30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用配合剤から少なくとも約70%のパラセタモールが溶出できるものであり、また食事を抜いた健康な人の被検者に全部で1000mgのパラセタモールを含む服用配合剤を投与することで、150分·mg·L⁻¹以上の平均AUC20が達成できる。

【 0 0 8 9 】

一態様において服用配合剤は、水などの水性の飲み物と共に投与される。共に投与される液体は服用配合剤の前、後、または同時に投与することが可能である。

【 0 0 9 0 】

したがって本発明のもう一つの観点は、ここに記載されているようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、水分取り込み剤と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06mmolから約11mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤とを含む服用配合剤に向けられており、それはUSPの溶解装置2において900mLの0.05 N塩酸を用いた場合に30 rpm、37 °Cで180秒以内に服用

配合剤から少なくとも約70%のパラセタモールを溶出させることができるものであり、そして前記投与形態はさらに一種またはそれより多くの薬学的に許容される担体、希釈剤および/または賦形剤を含んでいて、その服用配合剤は液体とともに投与される。

【0091】

パラセタモールまたは塩もしくはプロ-アクティブ型は、服用配合剤一回につき約100mgから約1000mgを与えればよく、例えれば、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812

、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828
、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844
、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860
、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876
、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892
、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908
、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924
、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940
、941、942、943、944、945、946、947、948、949、950、951、952、953、954、955、956
、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、967、968、969、970、971、972
、973、974、975、976、977、978、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988
、989、990、991、992、993、994、995、996、997、998、999もしくは1000mg、または間の部分である。

【 0 0 9 2 】

技術者は、服用配合剤を利用しようとする使用者に応じて適切なパラセタモール量が変わることを認識できる。例えば、免疫がなくなった生まれて2、3ヶ月の乳児の熱では、一キログラムあたり10から15mgのパラセタモールが推奨される投与量である。パラセタモール1000mgという大人の一投与量では、一つ、二つ、三つ、四つまたはそれより多くに分けて服用配合剤を含む一回量投与として投与すればよい。例えば1000mgの投与量のパラセタモールは、500mgのパラセタモールと、水分取り込み剤と、約0.3 mLから約55 mLの0.1N塩酸を中和するのに充分な量および／または約0.03 mmolから約5.5 mmolの塩酸を中和するのに充分な量のpH調整剤とをそれぞれ含む二個の服用配合剤を一回量投与として投与すればよい。

【 0 0 9 3 】

一態様において服用配合剤は幼児に用いることが意図されており、パラセタモールは100から250mgの範囲内であろう。

【 0 0 9 4 】

別の態様において服用配合剤は大人に用いることが意図されており、パラセタモールは250から1000mgの範囲内であろう。

【 0 0 9 5 】

上記に示したように最も好適なpH調整剤は重炭酸ナトリウムおよび／または炭酸カルシウムおよび／または炭酸マグネシウムおよび／または重炭酸カリウムであって、それは服用配合剤中、一服用配合剤あたり約25mgから450mgの範囲内で含まれており、例えば、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312

2、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、または450mgである。

【0096】

服用配合剤はまた、薬学的に活性な別の薬剤である、例えばコデイン、ヒドロコドン、オキシコドン、トラマドール、およびプロポキシフェンのような他の鎮痛薬、アスピリンおよびイブプロフェンのような抗-炎症性鎮痛薬、シュードエフェドリンおよびフェニレフリンのような鬱血除去剤、フォルコジンおよびデキストロメトルファンのような鎮咳薬、グアイフェネシンおよびプロムヘキシンのような去痰薬、ジフェンヒドラミンおよびクロルフェニラミンのような非-鎮静性や鎮静性の抗ヒスタミン薬、並びにドキシラミンのような筋肉弛緩薬、またはこれらの薬物の塩を含んでいてもよい。

【0097】

したがって好適な一態様において本発明は、ここに記載されているようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、水分取り込み剤と、約0.6mLから約110mLの0.1N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06mmolから約11mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤と、一種またはそれより多くの追加の薬学的に活性な成分とを含む服用配合剤であって、USPの溶解装置2において900mLの0.05N塩酸を用いた場合に30rpm、37で180秒以内に服用配合剤から少なくとも約70%のパラセタモールが溶出するような服用配合剤を提供する。

【0098】

特定すると好適な服用配合剤には、服用配合剤の重量あたり約50-65%のパラセタモール、21-26%のpH調整剤、および約12-18%の水分取り込み剤を含む服用配合剤、また服用配合剤あたり50-65%のパラセタモール、21-26%の重炭酸ナトリウム、7-9%のクロスボビドン、および5-7%のスターチ誘導体を含む服用配合剤が含まれる。

【0099】

本発明の別の観点では、パラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、水分取り込み剤と、パラセタモールの一回量の中に入れた約0.6mLから約110mLの0.1N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06mmolから約11mmolの酸を中和するのに充分な量のpH調整剤とを含む服用配合剤を含有する投与形態を提供する。

【0100】

投与形態は、錠剤、カプセル剤、粉末剤、カシェ剤、コロイド剤、ゲル剤または融解剤であることができる。その投与形態は、任意であるがチエアブル形態であってもよい。

【0101】

本発明の投与形態は、被覆が施されていてもよいし、被覆が施されていてもよいし、および/または層状になっていてもよい錠剤である。好適な被覆剤には、ポビドンまたはヒプロメロースのような水溶性ポリマーをベースとする被覆が含まれる。好適な被覆ポリマーはまた、セルロース(セルソースアセトフタレート、ヒプロメロースフタレート)であってもよいし、またはアクリル酸ポリマーの誘導体(メタクリル酸共重合体)であってもよい。任意であるが、投与形態はゼラチンで被覆されていてもよい。

【0102】

投与形態には、一種またはそれより多くの別の薬学的に活性な薬剤が含まれている場合もある。

【0103】

一態様において投与形態は、USPの溶解装置2において900mLの0.05N塩酸を用いた場合

に30 rpm、37 度で180秒以内に30%以下の溶出速度を示す別のパラセタモール調製物を含む多相放出型の投与形態である。

【0104】

本発明の服用配合剤は、同時または連続的に成分を混合し、その後で例えば錠剤、カプセル剤、カシェ剤などのような投与ユニットに変換することによって製造できる。

【0105】

本発明の錠剤は、例えば直接圧縮法、または顆粒化法および圧縮法によって製造できる。

【0106】

本発明はさらに、被検者における痛み、熱、または不快感といった症状を治療するための方法を意図しており、その方法は、ここに記載されたようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、水分取り込み剤と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量の一種またはそれより多くのpH調整剤とを含む服用配合剤を前記被検者に投与する行程を含んでいて、投与はある時間、病気の症状を抑制したり緩和したりできる条件下で行われる。

【0107】

本発明のもう一つの観点は、痛みおよび/熱を感じているか、痛みおよび/熱が起こる予感がある被検者における痛みおよび/熱の管理に影響を与えるための方法を意図しており、その方法は、ここに記載されたようなパラセタモールの急速溶解性の形態として用いられるパラセタモールと、水分取り込み剤と、約0.6 mLから約110 mLの0.1 N塩酸を中和するのに充分な量および/または約0.06 mmolから約11 mmolの酸を中和するのに充分な量の一種またはそれより多くのpH調整剤とを含む服用配合剤を前記被検者に投与する行程を含んでいて、投与はある時間、病気の症状を抑制したり緩和したりできる条件下で行われる。

【0108】

またこれらの方法は、一種またはそれより多くの薬学的に許容される賦形剤を含む服用配合剤も関与できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0109】

本発明はさらに、以下の非-限定的な実施例によって説明される。

溶出テスト

この実施例では溶出テストを行うために、1000mLの溶出容器とパドル攪拌装置を備えた以下のUSP溶出装置IIを用いた。

- ・ VanKel VK 7010溶出容器
- ・ VabKel VK 750 Dヒータ/循環装置
- ・ 自動連続サンプリングを行うためのGilson Miniplus蠕動ポンプ

【0110】

テストは900mLの二種の異なる溶出溶媒を用いて37 度で行った。一つは0.05Nの塩酸であった。もう一つは急速溶解性の配合剤の違いを区別するのに有効な0.0033Nの塩酸であった。900mLのこの溶媒は、インビボで胃の内容物に存在すると見積もられている酸の絶対量、いわゆる3ミリモルの酸を含んでいて、ある配合剤に用いた重炭酸ナトリウムが高レベルである場合に添加されてそのpHが変化する。

溶出溶媒を調製するために用いられる材料は、

- ・ 32% w/wの濃度の塩酸(HCl)(Rowe Scientificから入手できるAR等級品)
- ・ 家庭用Millipore Elix(登録商標)ウォーターシステムから得られるRO水

【0111】

溶出結果は2回の反復実験を行った平均として測定した。0rpmでテストを繰り返すと配合剤間をより識別することが可能になる。

【0112】

20分後に30rpmで測定した場合、その攪拌速度を増加させることで達成できる溶解性の程度がさらに大きくなることを明らかにできる。

【0113】

パラセタモールを含む配合剤の場合、パラセタモールの濃度は適当な波長にセットしたVarian Cary 50 UV-Vis スペクロホトメーターを用いて測定した。溶出溶媒中でUVスキャンを行った後で、それぞれの薬物ごとに適した波長が選択される。0rpmと30rpmで測定したパラセタモールとトラマドールの塩酸塩を含む配合剤ではそれぞれの薬物の濃度を、1、2、3、5、10、15、20および30分後に採取した0.75mLのサンプルでHPLC分析を行うことによって測定した。最終サンプルは、最大溶出が得られるように、250rpmで10分間攪拌した後の操作の最終時点で採取した。

【0114】

溶液のpHは、TPS WP81 pH, Salinity, Temperature & Conductivity Meterを用いて測定した。

【実施例1】

【0115】

薬物動態学的研究に基づいたpH調整剤の選択

この非-限定的な実施例は、この発明に入るような一投与量あたり100 - 800mgの範囲にわたるpH調整剤としての炭酸塩と、改善された錠剤の溶解性とAUC20値を示す水分取り込み剤の存在を伴った急速溶解性のパラセタモールをベースとする別個の配合剤の範囲を含む。配合剤1は、数多くの配合剤で急速溶解性のパラセタモールとして用いられるパラセタモール - PVPクリスタルの配合剤および調整品を扱っている。

【0116】

全ての配合剤は、食事を抜いた健康な人の被検者に、1000mgの投与量のパラセタモールと等価な二個の錠剤を水とともに投与してテストした。パラセタモールの血漿レベルは、最初の一時間の間に採取した少なくとも10個のサンプルを用いて、投与してから8時間後まで測定した。インビトロでの錠剤溶解性は、USP溶解装置2において900mLの0.0033 N塩酸を用いて30 rpm、37 で測定した。

【0117】

インビトロ - インビボの線形相関(IVIVC)($R^2 = 0.60$)が、5人の被検者でクロスオーバーした設計で評価したそれぞれの配合剤を用いた23個の異なる錠剤配合剤の評価に基づき、パラセタモールのAUC20と、適合する錠剤についての溶解度の指數関数的速度定数(k_{diss})との間で確立された。したがって約150分·mg·L⁻¹のAUC20が、180秒間でパラセタモールの約70%の溶解度に対応する。不完全な線形相関関係が、23個の配合剤についての T_{max} および K_{diss} の間に存在していた($R^2 = 0.29$)。低めの T_{max} は一般に高いAUC20と関連しているが、 T_{max} が約120分·mg·L⁻¹のAUC20でプラトーに達することがわかり、このことは、吸収速度について好ましいインビボでの測定を行う場合、 T_{max} よりもむしろAUC20を利用できることを示唆している。

【0118】

25人の健康な絶食させた被検者において、二種のテストと二種の商業的に入手可能な配合剤について確認クロスオーバー試験を行ったところ、平均AUC20とインビトロでの溶解速度定数 k_{diss} との間に線形相関関係($R^2 = 0.990$)があった。この回帰は、AUCが150分·mg·L⁻¹であることは、配合剤から180秒間で約70%のパラセタモールが溶出したことと対応している。AUC20と180秒間で溶出したパラセタモールの%との間の線形相関関係は、 $R^2 = 0.996$ である。

【0119】

以下の表は、インビボでの薬物速度論的データとインビトロでの溶解性能とを備えた配合剤のうちのいくつかについての例を挙げている。

【0120】

【表1】

表1-急速溶解性のパラセタモールについての配合剤1

No	成分	mg/錠剤
1	ポビドン K-30(PVP)	20-45
2	水	ニ
3	96%(v/v)エタノール	ニ
4	パラセタモール	500

行程

A. 容器内で、2の中に1を入れた約1%w/wの溶液を調製し、2-5°Cに冷却する。

B. 3を70°C位に加熱し、この可燃性溶媒の沸点以下であるその温度に保ったまま
充分量のパラセタモールを添加することによって約35%w/wの溶液を調製する。

C. BをAに、約3に対して1の重量比で添加する。

D. 5秒間攪拌し、氷浴上に放置したままにする。

E. 20分後、得られたクリスタルを真空濾過し、40°Cで乾燥することによって湿度含有量を約1%にする。

溶媒の量、攪拌行程、および濾過を行う前の沈殿時間は、それぞれのバッチの大きさごとに決定する必要がある、エタノールと水の比率を異ならせて、二つの相に対する溶媒として用いることができる。

【0121】

通常クリスタルは300μ以下の容積メジアン径(D_{50})を持っていて、パラセタモールの急速溶解性の形態として挙動する。

【0122】

得られた結晶は通常、3-6%のPVPを含んでおり、使用する前にパラセタモールの含有量について評価する。これによって、500mgのパラセタモールに量的に等しくなるように、さらに処理するために計算できる。このクリスタルは、例えば錠剤を形成すべく圧縮することによって、またはカプセル剤に粉末混合物を充填することによって、最終的な産物に変換される前に配合剤に他の成分とともに混合される。

【0123】

配合剤2-10は、インピトロでの溶解性およびインピボでの薬物速度論的パラメータに対するpH調整剤の作用を証明するために、多重の5人の被検者においてクロスオーバー試験を行ってテストしたうちのいくつかである。全て、圧縮する前に成分と混合することに

よって調製された圧縮配合剤である。

【0124】

【表2】

表2-急速溶解性のパラセタモールを含む配合剤 2-10

成分	急速溶解性のパラセタモール								
	50-400mg の重炭酸ナトリウムを含む炭酸塩 (一投与量あたり 100-800mg)							非炭酸塩	なし
配合剤番号	2	3	4	5	6	7	8	9	10
500mg のパラセタモールに等価の配合剤 1 から得られるクリスタル	538	538	526	543	0	538	526	526	526
微粉化パラセタモール	0	0	0	0	500	0	0	0	0
重炭酸ナトリウム	50	200	200	200	200	400	125	0	0
重炭酸カリウム	0	0	0	0	0	0	100	0	0
クエン酸一水和物	6	0	25	25	25	50	0	0	0
モノハイドロジエンリン酸塩	0	0	0	0	0	0	0	200	0
尿素	0	0	0	0	0	0	0	30	0
マンニトール	0	0	0	50	50	0	0	0	0
スター1500	50	50	50	0	0	50	50	50	50
ポビドンK-30	0	0	0	0	15	0	0	0	0
クロスポビドン	60	60	60	60	60	60	60	60	60
ステアリン酸	7	9	9	8	8	11	9	9	6

【0125】

【表3】

表3-配合剤 2-10についてインピトロでの溶解性およびインピボでのデータ

pH 調整剤	50-400mg の重炭酸ナトリウムを含む炭酸塩 (一投与量あたり 100-800mg)							非炭酸塩	なし
平均 AUC ₂₀ 分·mg·L ⁻¹ (集められた データ)	255							89	144
配合剤番号	2	3	4	5	6	7	8	9	10
90 秒間で放出 される%	92	91	91	96	84	79	75	9	20
平均 AUC ₂₀ 分·mg·L ⁻¹	241	238	256	296	205	309	201	89	144
平均 T _{max} 分	14.4	13.3	18.3	14.4	17.7	14.9	19.5	30.2	39.6

【 0 1 2 6 】

配合剤11および12は、pH調整剤とともに急速溶解性のパラセタモールを含む配合剤であり、それらを25人の健康な絶食した被検者において、二種の商業的に入手可能な「急速放出性製品」として記載されたパラセタモールのブランドと比較してインピボで評価した。

【 0 1 2 7 】

【表4】

表4-顆粒化によって調製した配合剤11

番号	成分	mg/錠
パート1		
1	ポビドン K-29/32	20
2	水	
3	クロスポビドン	10
4	パラセタモール、微粉型	500
パート2		
5	重炭酸ナトリウム	200
6	スターチ 1500	50
7	クロスポビドン	60
8	ステアリン酸	8

行程

パート1

- A. 2に1を入れた 1.3%w/w 溶液を調整する。
- B. 3および4を混合する。
- C. 顆粒化装置または混合装置内で B に A を散布することによって、圧縮 に適した顆粒を製造する。
- D. 40°Cで湿度含有量～1%まで乾燥する。
- E. 1,410 μm のふるいにかけてスクリーニングする。

パート2

- F. 成分 5,6 および 7 を 250 μm のふるいにかけてスクリーニングする。
- G. パート1を F と混合する。
- H. 成分8を 250 μm のふるいにかけてスクリーニングする。
- I. H を G と混合する。
- J. 圧縮する。

【0 1 2 8】

【表5】

表5-直接圧縮法によって調製した配合剤 12

品目番号	成分	mg/錠
1	500mg のパラセタモールに等価の配合剤 1 から得られるクリスタル	519
2	重炭酸ナトリウム	200
3	スターチ 1500	50
4	クロスポビドン	60
5	ステアリン酸	8

行程

A. 1, 2, 3および4を混合する。

B. 5を A と混合する。

C. 圧縮する。

【0 1 2 9】

【表 6】

表6-二種の商業的に入手可能なパラセタモール製品 A および B と比較した配合剤 11

および 12 についてのインピトロ並びにインピボでのデータ

製品	900mL の 0.05N 塩酸中、 90 秒間で溶出した%	AUC20 分.mg.L ⁻¹
11	81	197
12	84	207
市販の製品 A	5	80
市販の市品 B	1	100

【実施例 2】

【0 1 3 0】

急速溶解性のパラセタモールの選択

以下のデータは、異なるグレードのパラセタモールを用いて作った錠剤のインピトロでの溶解性に対して、pH調整剤である重炭酸ナトリウムを添加した効果について証明している。6個の異なるグレードのパラセタモールを配合剤13-18においてテストした。パラセタモールのそれぞれのサンプルに対して二種の配合剤が準備され、Aと名付けられたpH調整剤が含まれていないものと、Bと名付けられたpH調整剤が含まれているものである。

【0 1 3 1】

【表7】

表7-配合剤AおよびB

品目番号	成分	mg/錠	
		配合剤A	配合剤B
1	パラセタモール	100	100
2	重炭酸ナトリウム	0	100
3	ミクロクリスタリンセルロース	270	270
4	クロスポビドン	25	25
5	ステアリン酸マグネシウム	5	5

行程

- A. 1, 2, 3および4を混合する。
- B. 5をAと混合する。
- C. 圧縮する。

【0132】

インビトロでの溶解性は、USP溶解装置2において900mLの0.0033 N塩酸を用いて30 rpm、37°で測定した。30秒間で溶解したパラセタモールの%を、pH調整剤である重炭酸ナトリウムの存在する場合、および存在しない場合でそれぞれのグレードのパラセタモールについて比較した。重炭酸ナトリウムによって引き起こされる溶解度の%増加を算出した。

【0133】

重炭酸ナトリウムによって引き起こされる溶解度の増加は、ある種のグレードのパラセタモールでかなり大きい。本発明の目的では、増加が500%を超えて大きい場合、それらのグレードのパラセタモールが急速溶解性のパラセタモールとして記載される。配合剤13-16で用いたパラセタモールは急速溶解性のパラセタモールの定義と合っており、配合剤17-18で用いられたパラセタモールは合っていない。

【0134】

【表8】

表8-重炭酸ナトリウムを含んで配合された錠剤、および含まないで配合された錠剤の

溶解性に対する、パラセタモールのグレードの効果

配合剤番号	パラセタモールサンプル	容積 メジアン径 (D_{50}) μm	30秒後に溶出した パラセタモール%			重炭酸ナトリウムを用いた場合の 増加量% $B/A \times 100$
			アルゴンによる 表面領域 $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	重炭酸 ナトリウムを 含まない A	100mgの 重炭酸ナトリウ ムを含む B	
13	17	0.661	4.71	45.26	961	
14	65	0.260	1.83	21.01	1148	
15	203	0.365	2.36	32.84	1392	
16	232	0.091	1.76	17.28	982	
17	398	0.063	0.46	0.72	157	
18	412	0.057	1.19	0.92	77	

【実施例3】

【0135】

インビトロでの溶解性試験に基づく水分取り込み剤の範囲の選択

この配合剤で用いられるさまざまな賦形剤は、崩壊剤やウィック剤、結着剤、およびフィラーのような特殊なカテゴリーとは別に、一般的に水分取り込み剤として分類することができる。ミクロクリスタリンセルロースは、これらすべてのカテゴリーに記載することができる例である。本発明の目的では、これらのカテゴリーのどれかに記載されている何らかの賦形剤が、水分取り込み剤の定義の中に入ると考えられる。

【0136】

pH調整剤と組み合わせて存在する水分取り込み剤が満足がゆくものでないならば、インビトロでの溶解は急速には起こらなかったことがわかっている。さらにインビトロでの錠剤の溶解性が減少することは、pH調整剤のレベルの増加と関連していること、また水分取り込み剤のレベルを増加させることによって溶解性能が復帰できることを意味していた。pH調整剤は含まないで水分取り込み剤を含む配合剤10は、180秒で20%しかパラセタモールのゆっくりとした溶解性が到達しないことを示している。このことは、両方の薬剤の満足性が配合剤中で発揮されている場合には90秒間で70%を超える溶解性があることと比較される。

【0137】

錠剤に含まれる水分取り込み剤の%、およびpH調整剤の重量に対する水分取り込み剤の比率が、得られる錠剤が目指すインビトロでの溶解性能を達成するのに重要である。

【0138】

【表9】

表9—別個の水分取り込み剤を含む、180秒以内に70%以上が溶出する配合剤

品目番号	成分	mg/錠				
配合剤番号		19	20	21	22	23
1	パラセタモール 微粉型	500	500	500	100	100
2	重炭酸ナトリウム	275	275	275	100	40
3	ミクロクリスタリンセルロース	0	0	0	270	0
4	ポビドン K-30	0	0	0	0	4
5	スター ^チ 1500	70	70	70	0	10
6	クロスカルメロース	0	67	0	0	0
7	ナトリウムスター ^チ グリコレート	0	0	67	0	0
8	クロスポビドン	67	0	0	0	12
9	ステアリン酸	7	7	7	0	0
10	ステアリン酸マグネシウム	0	0	0	5	1

行程

- 特定の配合剤に関する品目 1-8 を混合する。
- 品目 9 または 10 を、特定の配合剤に関する A と混合する。
- 圧縮する。

【実施例 4 および 5】

【0139】

本発明はさらに、湿潤顆粒化法によって調製されたパラセタモールを含む製品について、テスト条件下で活性成分のインピトロでの溶解性の速さを明らかにしている以下の付加的な非-限定的実施例によって説明される。

実施例 4：パラセタモール 500mg の錠剤

実施例 5：トラマドール塩酸塩 37.5mg を伴ったパラセタモール 325mg

両実施例には、次の溶出プロフィールが含まれる。

- 1 と指定されている、重炭酸塩のみを用いた本発明にかかる一配合剤
- 2 と指定されている、有機酸の実施例としてフマル酸を用いた重炭酸ナトリウムを含む本発明にかかる第 2 の配合剤
- pH調整剤を含まない市販の製品、同様に pH調整剤を含む急速溶解性の市販の製品

これらの実施例での溶出データは、USP溶出装置 2 において異なる溶出溶媒と攪拌条件を用い、37 で得られる。30rpm と 0rpm で行った 0.0033N 塩酸を用いた別の方法は、溶解度が高くなるように設計された配合剤同士の識別を、0.05N の塩酸よりもうまく、即ち高濃

度の酸の影響で溶出性に対する配合剤の効果が隠されてしまう傾向がある0.05Nの塩酸を用いた場合よりもうまく行える。

【0140】

900mLの0.003N塩酸には3ミリモルの酸が含まれていて、それはほぼ、絶食した被検者の胃に残っている内容物中に存在すると見積もられている酸の量である。この量の酸は、pH調整剤として用いられる高濃度の塩基によって完全に中和することができ、そのため溶出溶媒のpHは配合剤で用いられているpH調整剤のレベルによって変えることができる。このことは、溶解度がpH依存性である薬物の溶解性を研究する上で特に重要である。例えばトラマドール塩酸塩は塩基の塩であって、その溶解度はpHが高くなるにつれて小さくなるが、これに対してパラセタモールの溶解度はpHには依存しない。

【0141】

900mLの0.003N塩酸を用いた溶出結果は、胃の内容物の酸性が有意に変化する場合にインビボで重要となる可能性があり、低酸状態は充分な食事や部分的な食事をとった状態に関連しているし、また胃の機能が抑制されている患者にも関連している。25人の健康な食事を抜いた人である被検者に素早く吸収するパラセタモール錠剤を試した場合に得られるデータについての更なる分析が出願人によって行われており、そこではパラセタモールについてAUC10($R^2=0.91$)とAUC20($R^2=0.87$)との間にインビトロインビボ相関関係(IVIVC)と、USP装置2において900mLの0.003N塩酸を用いた場合、30rpm、37°で300秒以内に溶出したインビトロでの薬物%とが確立されている。

【0142】

攪拌速度を0rpmに減少させた場合の溶出プロフィールは、外部からの攪拌がなくても薬物の溶解性を高めることができるという、本発明の急速溶解性の配合剤の内因的な特徴を証明している。攪拌を行わない場合の溶出結果は、消化管が滞った状態、即ち胃の働きが減少した状態にあるインビボで重要であろう。

【0143】

パラセタモールのみについての溶出プロフィールでは、薬物濃度は自動連続サンプリングを行うための流動細胞を用い、それぞれの薬物に適した波長でのUV吸収によって測定した。

【0144】

パラセタモール/トラマドールの溶出プロフィールについては、薬物濃度は選択した間隔で採取したサンプルに含まれるそれぞれの薬物についてHPLC分析を行うことによって測定した。

【0145】

実施例の概略および調製の方法

実施例4は、単独のpH調整剤として重炭酸ナトリウムのみを用いるか、あるいは重炭酸ナトリウムおよびフマル酸の組み合わせを用いる顆粒化行程によって製造したパラセタモール錠剤の配合剤を扱っている。これらは、二種の市販の急速溶解性パラセタモール製品である、USAから入手したプロダクトX(Product X)と、オーストラリアから入手したpH調整剤としての重炭酸ナトリウム、630mgを含むプロダクトY(Product Y)と比較する。実施例5はパラセタモールを、塩基性鎮痛薬の塩酸塩であるトラマドール塩酸塩とともに含む顆粒化行程によって製造した錠剤の配合剤を扱っている。一つはpH調整剤として重炭酸ナトリウムのみを含んでいて、もう一つは重炭酸ナトリウムとフマル酸の組み合わせを含んでいる。これらは、同じ投与量のパラセタモールとトラマドール塩酸塩を含むUSAから入手できる市販の製品と比較される。

【0146】

結果の概略

表10-12には、異なる溶出条件下で、即ちそれぞれ900mLの0.05N塩酸中30rpmで、また900mLの0.003N塩酸中30rpmで、また900mLの0.003N塩酸中0rpmで行う異なる溶出条件下で、二つの実施例で溶解させた薬物の全投与量のパーセント割合がまとめられている。これらは商業的に入手可能な製品についての溶出データを含む。

表13は、実施例4の二種のパラセタモール配合剤、A1およびA2についての配合を詳細にまとめている。

表14-16は、異なる溶出条件下で、即ち900mLの0.05N塩酸中30rpmと、900mLの0.003N塩酸中30rpmと、900mLの0.003N塩酸中0rpmの異なる溶出条件下で二つの市販の製品、XとYと比較して二種の配合剤に対するパラセタモールの溶出データをまとめた。

表17は、トラマドール塩酸塩を同時に含む二種のパラセタモール、即ち実施例5のB1およびB2についての配合を詳細にまとめている。

表18は、900mLの0.05N塩酸中、30rpmでB1およびB2から得られるパラセタモールとトラマドール塩酸塩についての溶出データを、市販の製品と比較してまとめている。

表19は、900mLの0.003N塩酸中、30rpmでB1およびB2から得られるパラセタモールとトラマドール塩酸塩についての溶出データを、市販の製品と比較してまとめている。

表20は、900mLの0.003N塩酸中、0rpmでB1およびB2から得られるパラセタモールとトラマドール塩酸塩についての溶出データを、市販の製品と比較してまとめている。

【0147】

実施例4および5に基づく結論および追加のコメント

本発明にかかるpH調整剤を使用すると、パラセタモールのみを含む配合剤、およびトラマドール塩酸塩のような他の薬物と組み合わせた配合剤からの活性成分のインピトロでの溶出性が実質的に増加することが明らかとなる。

【0148】

しかしながらパラセタモールをトラマドール塩酸塩のような塩基と組み合わせた場合には、その両方の薬物のインピトロでの最も速い溶出性が、重炭酸塩単独の場合と比較して有機酸とともに重炭酸塩を利用するこによって達成できることがわかる。pH調整剤のこのような組み合わせによって内因性のミクロ-攪拌装置が形成され、それによって塩基しか用いない場合よりもずっと大きな程度にまで両方の薬物の溶出速度を高めることができる。19% w/wの酸および塩基からなるpH調整剤を含む配合剤B2は、28% w/wの重炭酸塩のみを含むB1と比較してより効果の高い溶出性を示す。

【0149】

0.003N塩酸を用いた場合のインピトロでの溶出結果によれば、0.05Nの塩酸といった、より濃縮された酸が用いられる場合には明らかとならない配合剤の違いが同定される。0rpmでは、配合剤に含まれる内因性のミクロ-攪拌装置が明白となる。

【0150】

表10にはパラセタモールのみ(A)とトラマドール塩酸塩が共存しているパラセタモール(B)を含む配合剤の実施例について、USP装置2を用いて900mLの0.05N塩酸中、30rpm、37で得られた本発明を証明する溶出データがまとめられている。

【表10】

表10 900mLの0.05N塩酸中、攪拌速度30rpmでの本発明にかかる配合剤の溶出率

ロフィール

薬物	実施例	900mLの0.05N塩酸中、 30rpmで溶出した%		
		120秒	180秒	300秒
パラセタモール	A1(塩基のみ)	93	94	94
	A2(塩基+酸)	92	99	99
	製品X	9	18	32
	製品Y(塩基)	5	26	80
	B1(塩基のみ)	52	54	55
	B2(塩基+酸)	92	95	98
	市販の製品	0	1	7
トラマドール 塩酸塩	B1(塩基のみ)	66	68	68
	B2(塩基+酸)	87	93	97
	市販の製品	2	3	7

【0151】

これらの結果は、パラセタモールを塩基性薬物の塩とともに用いた組み合わせ製品の場合、酸と塩基とを含むpH調整剤が0.05Nの塩酸中、30rpmで180秒後にどちらの薬物についても70%以上の溶出を達成するために必要とされる。パラセタモール単独の場合は、この溶出速度を達成するには塩基のみで充分である。

【0152】

表11には、パラセタモールのみ(A)とトラマドール塩酸塩が共存しているパラセタモール(B)を含む配合剤の実施例について、USP装置2を用いて900mLの0.0033N塩酸中、30rpm、37℃で得られた本発明を証明する溶出データがまとめられている。

【表11】

表11 900mL の 0.0033N 塩酸中、攪拌速度 30rpm での本発明にかかる配合剤

に含まれるパラセタモールおよびトラマドール塩酸塩の溶出プロフィール

		900mL の 0.0033N 塩酸中、 30rpm で溶出した%		
薬物	実施例	120 秒	180 秒	300 秒
パラセタモール	A1(塩基のみ)	49	60	69
	A2(塩基+酸)	71	73	78
	製品 X	7	16	30
	製品 Y(塩基)	3	10	25
	B1(塩基のみ)	9	15	25
	B2(塩基+酸)	89	90	91
	市販の製品	1	4	12
トラマドール塩酸塩	B1(塩基のみ)	17	32	55
	B2(塩基+酸)	101	102	102
	市販の製品	3	6	10

【 0 1 5 3 】

ずっと薄い酸を用いた場合のこれらの結果は、pH調整剤が塩基と酸からなる場合に、組み合わせ製品からのパラセタモールとトラマドール塩酸塩の両方の溶出性が高まるこを示している。pH調整剤が酸と塩基を含む場合にのみ、この酸性度が小さな溶出溶媒中で、180秒以内に70%以上の溶解度が達成される。

【 0 1 5 4 】

表12には、パラセタモールのみ(A)とトラマドール塩酸塩が共存しているパラセタモール(B)を含む配合剤の実施例について、USP装置2を用いて900mLの0.0033N塩酸中、30rpm、37°で得られた本発明を証明する溶出データがまとめられている。

【表12】

表12 900mL の 0.0033N 塩酸中、攪拌速度 0rpm での本発明にかかる配合剤における溶出プロフィール

薬物	実施例	900mL の 0.0033N 塩酸中、 0rpm で溶出した%			
		180 秒	300 秒	15 分	30 分
パラセタモール	A1(塩基のみ)	3	6	8	12
	A2(塩基+酸)	37	42	50	55
	製品 X	1	1	3	10
	製品 Y(塩基)	0	1	3	4
	B1(塩基のみ)	1	2	7	13
	B2(塩基+酸)	83	90	94	101
トラマドール 塩酸塩	B1(塩基のみ)	1	2	10	25
	B2(塩基+酸)	93	99	101	103

本発明にかかるpH調整剤を利用すると、攪拌しない条件(0rpm)、即ち溶出性を高める点でミクロ-攪拌装置の役割が強調される条件で、例示された治療薬のインピトロでの溶出性が実質的に増加することが明らかとなる。

【0155】

本発明にかかる酸および塩基を含む全ての配合剤が、

- 900mLの0.05N塩酸中、30rpmで180秒間に70%以上の溶出速度を持つこと、
- 900mLの0.0033N塩酸中、30rpmで180秒間に70%以上の溶出速度を持つこと、
- 900mLの0.0033N塩酸中、0rpmで30分間に5%以上の溶出速度を持つこと

がこれらの結果から明らかである。

【実施例4】

パラセタモール

【表13】

表13 パラセタモール配合剤

品目 番号	配合剤	A1(塩基のみ)	A2(塩基+酸)
1	パラセタモール(mg)	500	500
2	クロススポビドン(mg)	40	40
3	重炭酸ナトリウム(mg)	200	200
4	フマル酸(mg)	0	34
5	スター ^チ 1500(mg)	50	50
6	ポビドン(mg)	34.4	40
7	水	200	0
8	エタノール	0	125
9	クロススポビドン(mg)	60	60
10	ステアリン酸	9	9
錠剤の全重量(mg)		893.4	933
pH調整剤(%)		22.4	25.1
硬さ(Kp)		10	17
0.05N 塩酸中での崩壊時間(秒)		24	28

【0156】

配合剤A1のための方法

パート1

- A. 7に6を入れた溶液を調整する。
- B. 1、2および5を混合する。
- C. 顆粒化装置または混合装置内でBにAを散布することによって、圧縮に適した顆粒を製造する。
- D. 100で5分間加熱した後での乾燥喪失量が~1%になるまで液状ベッド乾燥装置において入り口温度70で乾燥する。
- E. 1,000 μ mのふるいにかけてスクリーニングする。

パート2

- F. 成分3、9を280 μ mのふるいにかけてスクリーニングする。
- G. パート1をFと混合する。
- H. 成分10を280 μ mのふるいにかけてスクリーニングする。
- I. GをHと混合する。
- J. 適当な硬さと崩壊時間が得られるように一面に解体線を設けた19mm×9mmの長円形で浅い凹状治具を用いて圧縮する。

【0157】

配合剤A2のための方法

パート1

- A. 成分1を5に入れて混合する。
- B. 6を入れた溶液を調製する。
- C. 顆粒化装置または混合装置内でBをAに散布することによって、圧縮に適した顆粒を形成する。

D. 50 で20分間加熱した後での乾燥喪失量が<1%になるまで40 で乾燥する。

E. 500 μ mのふるいにかけてスクリーニングする。

パート2

F. 成分9を280 μ mのふるいにかけてスクリーニングする。

G. パート1をFと混合する。

H. 成分10を280 μ mのふるいにかけてスクリーニングする。

I. GをHと混合する。

J. 適当な硬さと崩壊時間が得られるように一面に解体線を設けた19mm \times 9mmの長円形で浅い凹状治具を用いて圧縮する。

【0158】

溶出結果

900mLの0.05N塩酸中、30rpmでの溶出データが表14にまとめられており、その溶出プロファイルは図1に表示されている。

【表14】

表14 900mLの0.05N 塩酸中における30rpmでのパラセタモールの溶出

900mLの0.05N 塩酸中、30rpmで溶出した薬物%				
配合剤	A1(塩基のみ)	A2(塩基+酸)	製品X	製品Y(塩基)
120秒	93	92	9	5
180秒	94	98	18	26
240秒	94	99	26	57
300秒	94	99	32	80

【0159】

どちらのパラセタモール配合剤も、両方の市販製品に勝る類似の急速溶解性のプロファイルであることを証明している。重炭酸ナトリウムを含む市販の製品は、塩基を含まない市販の製品よりも素早い溶出性を示すが、それは重炭酸塩が溶出溶媒中に含まれる高濃度の酸と反応し、その結果生じる起泡性によって溶解性が高まるためである。

【0160】

900mLの0.003N塩酸中、30rpmでの溶出データが表15にまとめられており、その溶出プロファイルは図2に表示されている。

【表15】

表15 900mL の 0.0033N 塩酸中における 30rpm でのパラセタモールの溶出

配合剤	900mL の 0.0033N 塩酸中、30rpm で溶出した薬物 %			
	A1(塩基のみ)	A2(塩基+酸)	製品 X	製品 Y(塩基)
180 秒	60	73	16	10
300 秒	69	78	30	25
15 分	85	91	61	57
30 分	98	102	77	76
最終 pH	3.0	2.9	2.3	6.6

【 0 1 6 1 】

塩基および酸を用いた配合剤の溶解性がより速いことは、塩基単独を利用した場合に比べて明らかとなる。どちらの配合剤も二種の市販の製品より素早く溶出するが、この弱めの酸では重炭酸ナトリウムを含む市販の製品についての溶出プロフィールは、何ら pH調整剤を含まない市販製品のプロフィールと類似している。この低濃度の酸では、本質的に溶出性を高めることにある配合剤の効果が明らかとなり、そして製品 Y に含まれる高濃度の重炭酸ナトリウムを用いた場合に見られる pH の変化も明らかであって、即ち pH は 6.6 に上昇する。この弱めの酸では塩基と酸の両方を含む配合剤 A2 の溶出性は、塩基のみを含む配合剤 A1 に比べて速くなる。後者の場合において配合剤 A1 は、溶出性を高めるためのミクロ - 攪拌装置のため外部酸に依存している。酸が高濃度で 0.05N が用いられる場合には配合剤中の塩基性成分と激しく反応して配合剤の効果が明らかに覆い隠されてしまう。

【 0 1 6 2 】

900mL の 0.003N 塩酸中、0 rpm での溶出データが表 16 にまとめられていて、その溶出プロフィールは図 3 に表示されている。

【表 16】

表16 900mL の 0.0033N 塩酸中における 0rpm でのパラセタモールの溶出

配合剤	900mL の 0.0033N 塩酸中、0rpm で溶出した薬物 %			
	A1(塩基のみ)	A2(塩基+酸)	製品 X	製品 Y(塩基)
180 秒	3	37	1	0
300 秒	6	42	1	1
15 分	8	50	3	3
30 分	12	55	10	4
最終 pH	3.0	2.9	2.3	6.6

【 0 1 6 3 】

溶出性を高める際の配合剤の内因性効果は、溶出溶媒の外部酸性の効果が減少し、かつ外部攪拌装置をなくした場合に明らかとなる。これらの条件では、塩基および配合剤を含む配合剤 A2のみが素早くかつ有意なレベルで溶出することを明らかにし続けている。しかしながら配合剤 A1からの溶出は、二種の市販の製品よりも初めの20分間を超えてまだなお速く、特に重炭酸ナトリウムを含む製品 Yよりも急速である。

【実施例 5】パラセタモールおよびトラマドール塩酸塩

【表 17】

表17 パラセタモールおよびトラマドール塩酸塩の配合剤

品目 番号	配合物	B1(塩基のみ)	B2(塩基+酸)
1	パラセタモール(mg)	325	162.5
2	重炭酸ナトリウム(mg)	200	100
3	クロスポビドン(mg)	10	12.5
4	ポビドン(mg)	0	8.4
5	水(mg)	0	50
6	パラセタモール(mg)	0	162.5
7	トラマドール塩酸塩(mg)	37.5	37.5
8	フマル酸(mg)	0	34
9	ミクロクリスタリンセルロース(mg)	0	50
10	クロスポビドン(mg)	0	12.5
11	ポビドン(mg)	13.67	5
12	水(mg)	55	33
13	プロソルブ(mg)	50	0
14	ミクロクリスタリンセルロース(mg)	0	50
15	クロスポビドン(mg)	60	60
16	ステアリン酸マグネシウム(mg)	0	7
17	ステアリン酸	8	0
錠剤の全重量(mg)		704.17	701.9
pH調整剤(%)		28.4	19.1
硬さ(Kp)		14	10
0.05N 塩酸中での崩壊時間(秒)		16	20

【0164】

配合剤B1のための方法

パート1

- A. 12に11を入れた溶液を調整する。
- B. 1、3および7を混合する。
- C. 顆粒化装置または混合装置内でBにAを散布することによって、圧縮に適した顆粒を形成する。

D. 湿度含有量が<1%になるまで50℃で乾燥する。

パート2

E. 1,000μmのふるいにかけてDで得られた顆粒をスクリーニングする。

F. 成分2、13および15を280μmのふるいにかけてスクリーニングする。

G. EをFと混合する。

H. 成分17を280μmのふるいにかけてスクリーニングする。

I. GをHと混合する。

J. 適当な硬さと崩壊時間が得られるように一面に解体線を設けた19mm×7mmの長円形で浅い凹状治具を用いて圧縮する。

【0165】

配合剤A2のための方法

パート1

A. 11を12に入れた溶液を調製する。

B. 成分6、7、8、9および10を混合する。

C. 顆粒化装置または混合装置内でBをAに散布することによって、圧縮に適した顆粒を形成する。

D. 50℃で20分間加熱した後での乾燥喪失量が~1%になるまで流体ベッド乾燥装置で70℃の入り口温度にして乾燥する。

パート2

E. 4を5に入れた溶液を調製する。

F. 成分1、2および3を混合する。

G. 顆粒化装置または混合装置内でAをBに散布することによって、圧縮に適した顆粒を形成する。

H. 50℃で20分間加熱した後での乾燥喪失量が<1%になるまで流体ベッド乾燥装置で70℃の入り口温度にして乾燥する。

パート3

I. 行程DおよびHで得られた顆粒を500μmのふるいにかけてスクリーニングする。

J. 成分14および15を280μmのふるいにかけてスクリーニングする。

K. パート1をJと混合する。

L. 成分16を280μmのふるいにかけてスクリーニングする。

M. KをLと混合する。

N. 適当な硬さと崩壊時間が得られるように一面に解体線を設けた19mm×7mmの長円形で浅い凹状治具を用いて圧縮する。

【0166】

溶出結果

900mLの0.05N塩酸中、30rpmにおいてどちらの配合剤も両方の薬物に対して急速な溶出プロフィールを示し、それは溶出が次第に増加することを示す市販の製品よりも優れてい。塩基および酸を用いた配合剤(B2)は、パラセタモールとトラマドールのどちらについても5分以内に100%に達する。しかしながら塩基のみを含む配合剤(B1)は、トラマドールについては急速な溶解性を示すが、pH調整剤の濃度が28%と高レベルであってもパラセタモールに対してはゆっくりとした溶解性しか示さない。

【0167】

トラマドール塩酸塩は水に対する溶解度がパラセタモールよりも可溶性であり、即ちパラセタモールが14mg/mLであるのに対して約30mg/mLである。重量あたりの重量では、パラセタモールの投与量が全部溶解するのに約27mL必要であるのに比べて、トラマドール塩酸塩は全部溶解するのに約1mLしか必要でない。

【0168】

これらの結果は、塩基と酸とは共に相乗効果を有していて、低量のpH調整剤で溶解性の改善を図れることを示唆している。錠剤に含まれる内因性のミクロ-攪拌作用は、溶出溶媒中で塩基と酸との間で反応する結果として達成される混合作用と比較して、溶解性の悪

い薬物の溶出を改善するのにより有効であることは明らかである。

【表18】

表18 900mLの0.05N塩酸中における30rpmでのパラセタモールおよびトラマドール塩

酸塩の溶出

配合剤	900mLの0.05N塩酸中、30rpmで溶出した薬物%					
	B1(塩基のみ)		B2(塩基+酸)		市販の製品	
	パラセタモール	トラマドール	パラセタモール	トラマドール	パラセタモール	トラマドール
120秒	66	86	92	87	0	2
180秒	67	88	95	93	1	3
300秒	69	88	98	97	7	7
15分	74	91	98	97	53	36
30分	80	93	98	97	87	80
最終pH	1.1		1.1		1.1	

【0169】

900mLの0.0033N塩酸中、30rpmにおいて、塩基と酸とを用いた配合剤(B2)のみが非常に急速な溶解性を示し、5分以内に100%に達する。

【0170】

高レベルの重炭酸塩のみ(28%)を用いた配合剤は、ここでも両方の薬物についてゆっくりとした溶出性しか示さず、可溶度の高いトラマドール塩酸塩の溶出はパラセタモールの溶出よりも速い。この配合剤の溶出は市販製品に比べて有意に改善された溶出性を示さない。

【表19】

表19 900mL の 0.0033N 塩酸中における 30rpm でのパラセタモールおよびトラマドール塩酸塩の溶出

配合剤	900mL の 0.0033N 塩酸中、30rpm で溶出した薬物 %					
	B1(塩基のみ)		B2(塩基 + 酸)		市販の製品	
	パラセタモール	トラマドール	パラセタモール	トラマドール	パラセタモール	トラマドール
120 秒	6	13	89	101	1	3
180 秒	11	23	90	102	4	6
300 秒	19	40	91	102	12	10
15 分	39	69	92	103	60	51
30 分	56	83	94	103	89	95
最終 pH	2.5		2.4		2.2	

【 0 1 7 1 】

900mL の 0.0033N 塩酸中、0rpm において配合剤の溶出性を内因的に高められるという特徴は、外部の酸性度が小さくなりかつ外部攪拌装置がなくなった場合に明らかとなる。これらの条件下では塩基および酸を含む配合剤 B2 は、塩基のみを含む配合剤と比較して溶出が急速であり、有意なレベルであることを示している。

【 表 2 0 】

表20 900mLの0.0033N塩酸中における0rpmでのパラセタモールの溶出

配合剤	900mLの0.0033N塩酸中、 0rpmで溶出した薬物%			
	B1(塩基のみ)	B2(塩基+酸)	パラセタモール	トラマドール
120秒	1	1	78	86
180秒	1	1	83	93
300秒	2	3	85	96
15分	7	10	94	101
30分	13	25	101	103
最終pH	2.8		2.5	

【0172】

当業者は、ここに記載された発明が特定して記載されたもの以外に変形および修飾が可能であることを高く評価できる。本発明にはそのような変形および修飾の全てが含まれると理解すべきである。本発明はまた、この明細書に個別に、またはまとめて記載されているか、あるいは指示されている行程、特徴、組成物および化合物の全てと、前記行程または特徴のどれか二つまたはそれより多くからなるどれかおよび全ての組み合わせとを含んでいる。

【図面の簡単な説明】

【0172】

【図1】図1は、異なる溶出条件下で、即ちそれぞれ900mLの0.05N塩酸中30rpmと、900mLの0.003N塩酸中30rpmと、900mLの0.003N塩酸中0rpmの異なる溶出条件下で、二つの配合剤に対するパラセタモール溶出プロフィールを製品、XとYと比較して図示している。

【図2】図2は、異なる溶出条件下で、即ちそれぞれ900mLの0.05N塩酸中30rpmと、900mLの0.003N塩酸中30rpmと、900mLの0.003N塩酸中0rpmの異なる溶出条件下で、二つの配合剤に対するパラセタモール溶出プロフィールを製品、XとYと比較して図示している。

【図3】図3は、異なる溶出条件下で、即ちそれぞれ900mLの0.05N塩酸中30rpmと、900mLの0.003N塩酸中30rpmと、900mLの0.003N塩酸中0rpmの異なる溶出条件下で、二つの配合剤に対するパラセタモール溶出プロフィールを製品、XとYと比較して図示している。

【図4】図4は、900mLの0.05N塩酸中、30rpmでB1およびB2から得られるパラセタモールとトラマドール塩酸塩についての溶出プロフィールを、市販の製品と比較して図示している。

【図5】図5は、900mLの0.003N塩酸中、30rpmでB1およびB2から得られるパラセタモールとトラマドール塩酸塩についての溶出プロフィールを、市販の製品と比較して図示している。

【図6】図6は、900mLの0.003N塩酸中、0rpmでB1およびB2から得られるパラセタモール

とトラマドール塩酸塩についての溶出データを図示している。

【手続補正書】

【提出日】平成19年1月16日(2007.1.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】図面

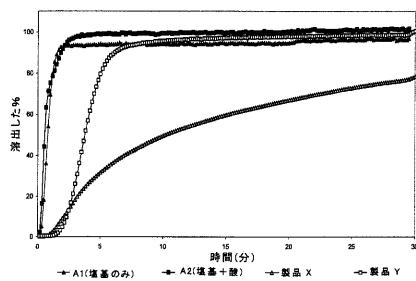
【補正対象項目名】全図

【補正方法】追加

【補正の内容】

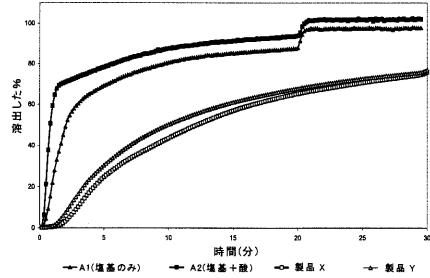
【図1】

図1 900mL の 0.05N 塩酸中、30rpm でのパラセタモールの溶出プロファイル



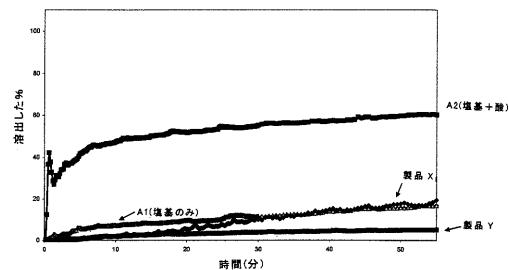
【図2】

図2 900mL の 0.0033N 塩酸中、30rpm でのパラセタモールの溶出プロファイル



【図3】

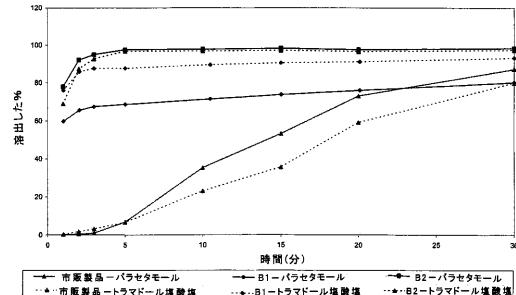
図3 900mL の 0.0033N 塩酸中、0rpm でのパラセタモールの溶出プロファイル



【図4】

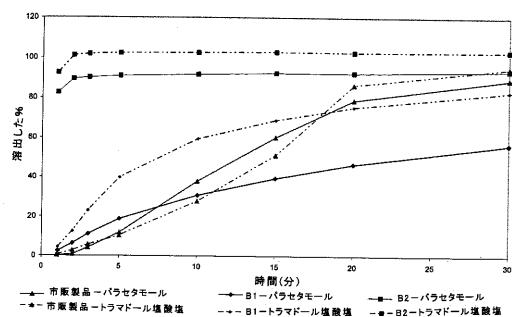
図4 900mL の 0.05N 塩酸中、30rpm でのパラセタモールおよびトラマドール塩酸塩の溶出プロファイル

塩酸塩の溶出プロファイル



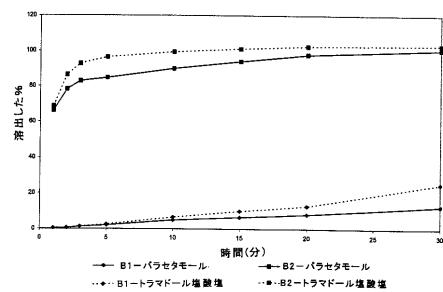
【図5】

図5 900mLの0.0033N塩酸中、30rpmでのパラセタモールおよびトラマドール
塩酸塩の溶出プロファイル



【図6】

図6 900mLの0.0033N塩酸中、0rpmでのパラセタモールおよびトラマドール
塩酸塩の溶出プロファイル



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2005/000758									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. 7: A61K 9/20, 31/167; A61P 29/00 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) 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 practicable, search terms used) WPAT, MEDLINE: carbonate, bicarbonate, rapid, fast, quick, release, dissolution, paracetamol, acetaminophen, oral, swallow, APAP											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">ROSTAMI-HODJEGAN, A. et al., "A New Rapidly Absorbed Paracetamol Tablet Containing Sodium Bicarbonate. I. A Four-Way Crossover Study to Compare the Concentration-Time Profile of Paracetamol from the New Paracetamol/Sodium Bicarbonate Tablet and a Conventional Paracetamol Tablet in Fed and Fasted Volunteers", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, (2002), 28(5), pages 523-531 Entire document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">47</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">GRATTAN, T. et al., "A Five-Way Crossover Human Volunteer Study to Compare the Pharmacokinetics of Paracetamol Following Oral Administration of Two Commercially Available Paracetamol Tablets and Three Development Tablets Containing Paracetamol in Combination with Sodium Bicarbonate or Calcium Bicarbonate", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, (2000), 49, pages 225-229 Entire document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">47</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	ROSTAMI-HODJEGAN, A. et al., "A New Rapidly Absorbed Paracetamol Tablet Containing Sodium Bicarbonate. I. A Four-Way Crossover Study to Compare the Concentration-Time Profile of Paracetamol from the New Paracetamol/Sodium Bicarbonate Tablet and a Conventional Paracetamol Tablet in Fed and Fasted Volunteers", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, (2002), 28(5), pages 523-531 Entire document	47	X	GRATTAN, T. et al., "A Five-Way Crossover Human Volunteer Study to Compare the Pharmacokinetics of Paracetamol Following Oral Administration of Two Commercially Available Paracetamol Tablets and Three Development Tablets Containing Paracetamol in Combination with Sodium Bicarbonate or Calcium Bicarbonate", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, (2000), 49, pages 225-229 Entire document	47
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	ROSTAMI-HODJEGAN, A. et al., "A New Rapidly Absorbed Paracetamol Tablet Containing Sodium Bicarbonate. I. A Four-Way Crossover Study to Compare the Concentration-Time Profile of Paracetamol from the New Paracetamol/Sodium Bicarbonate Tablet and a Conventional Paracetamol Tablet in Fed and Fasted Volunteers", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, (2002), 28(5), pages 523-531 Entire document	47									
X	GRATTAN, T. et al., "A Five-Way Crossover Human Volunteer Study to Compare the Pharmacokinetics of Paracetamol Following Oral Administration of Two Commercially Available Paracetamol Tablets and Three Development Tablets Containing Paracetamol in Combination with Sodium Bicarbonate or Calcium Bicarbonate", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, (2000), 49, pages 225-229 Entire document	47									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex											
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
Date of the actual completion of the international search 1 September 2005		Date of mailing of the international search report 19 SEP 2005									
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer NICOLE HOWARD Telephone No : (02) 6283 2245									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/AU2005/000758
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 1998/038983 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 11 September 1998 Entire document	47
X	WO 2002/100391 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 19 December 2002 Entire document	47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU2005/000758

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report			Patent Family Member				
WO 9838983	AP	1084	AU	68282/98	BG	103714	
	BR	9807992	CA	2283408	CN	1253497	
	CY	2367	CZ	9903148	EP	0981334	
	HK	1027026	HU	0001501	ID	22233	
	IL	131552	NO	994294	NZ	337418	
	PL	335502	SK	119799	US	6316025	
	ZA	9801832					
WO 02100391	BR	0210224	CA	2449520	CN	1538837	
	CZ	20033340	EP	1392271	HU	0400127	
	MX	PA03011317	US	2004170681	ZA	200309172	
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.							
END OF ANNEX							

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 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 47/16 (2006.01)	A 6 1 K 47/16	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

(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,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,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,L,T,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100147038

弁理士 神谷 英昭

(72)発明者 ロバート,マイケル,ステファン

オーストラリア国 クイーンズランド 4074, ウエスト レイク, トライガ ストリート 34

(72)発明者 ダビッドソン,ジョージ,アレキサンダー

オーストラリア国 ニューサウスウェールズ 2480, ラーヌーク, カウォングラ ロード 1
1 / 1057

(72)発明者 ジアング,リューイング

オーストラリア国 キューエルディー 4075, シェーウッド, オックスレー ロード 4 / 5
43

(72)発明者 エリオット, ゲラルディン, アン

オーストラリア国 キューエルディー 4074, マウント オマニー, ワーバートン コート
15

(72)発明者 ベザネータック, ケイバン

オーストラリア国 エヌエスダブリュー 2018, ローズベリー, ダルメニー アベニュー 5
22 / 83 - 93

(72)発明者 チャンドラー, ステファン, ダグラス

オーストラリア国 エヌエスダブリュー 2304, メイフィールド, グルーンガル ストリート
26

(72)発明者 デイビー, グレッグ

オーストラリア国 キューエルディー 4073, シナモン パーク, バックハウジア クレッセ
ント 27

(72)発明者 サーカー, マンツ

オーストラリア国 キューエルディー 4103, フェアーフィールド, クロス ストリート 3
/ 12

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA32 AA37 AA53 BB04 CC05 DD22Z DD24E DD25Z DD27E
DD29E DD51E DD54E DD67E EE16B EE16E EE23E EE31E EE32B EE32E
EE36E EE38B EE38E EE39E FF06 FF33 GG02 GG09
4C206 AA01 GA02 GA31 KA12 MA03 MA05 MA55 MA57 MA63 MA72
NA02 NA11 ZB11