

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4580921号
(P4580921)

(45) 発行日 平成22年11月17日(2010.11.17)

(24) 登録日 平成22年9月3日(2010.9.3)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	

請求項の数 22 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-504648 (P2006-504648)	(73) 特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成16年3月11日(2004.3.11)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(65) 公表番号	特表2006-519811 (P2006-519811A)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稜
(43) 公表日	平成18年8月31日(2006.8.31)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/002528	(74) 代理人	100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 国際公開番号	W02004/080451	(72) 発明者	パトリック・フォレンゾ アメリカ合衆国08826ニュージャージ ー州グレン・ガードナー、ニューポート・ ロード337番
(87) 国際公開日	平成16年9月23日(2004.9.23)		
審査請求日	平成19年2月28日(2007.2.28)		
(31) 優先権主張番号	60/454,145		
(32) 優先日	平成15年3月12日(2003.3.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸を含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

水、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、および懸濁剤を含む製剤であって、4.3から5.5の間のpHである液体経口投与製剤。

【請求項2】

該懸濁剤が、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グアールガム、キサンタンガム、ゲランガム、カラギーナン、グリコールスターチナトリウム、およびその混合物からなる群から選択されるものである、請求項1記載の液体経口投与製剤。

【請求項3】

湿潤剤をさらに含む、請求項2記載の液体経口投与製剤。

10

【請求項4】

該湿潤剤が、ポリソルベート80、ポロキサマー、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリエトキシ化水素化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシ化40、およびそれらの混合物からなる群から選択されるものである、請求項3記載の液体経口投与製剤。

【請求項5】

該製剤のpHが、4.5から5.5の間である、請求項2記載の液体経口投与製剤。

【請求項6】

該製剤のpHが、4.75から5.25の間である、請求項5記載の液体経口投与製剤。

【請求項7】

20

該製剤の pH が 5.0 であって、該ポロキサマーがポロキサマー 188 である、請求項 4 記載の液体経口投与製剤。

【請求項 8】

該懸濁剤が、微結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である、請求項 1 記載の液体経口投与製剤。

【請求項 9】

緩衝系を包含する、請求項 8 記載の液体経口投与製剤。

【請求項 10】

該緩衝系が、クエン酸とアルカリ金属クエン酸塩、酢酸とアルカリ金属酢酸塩、コハク酸とアルカリ金属コハク酸塩、およびそれらの混合物からなる群から選択されるものである、請求項 9 記載の液体経口投与製剤。

10

【請求項 11】

消泡剤をさらに含む、請求項 9 記載の液体経口投与製剤。

【請求項 12】

保存料をさらに含む、請求項 9 記載の液体経口投与製剤。

【請求項 13】

該保存料が、安息香酸、ソルビン酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびそれらの混合物からなる群から選択されるものである、請求項 12 記載の液体経口投与製剤。

【請求項 14】

5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロアニリノ) フェニル酢酸を含む経口懸濁液を製造する方法であって、以下：

水、薬剤物質、および懸濁剤を混合し、最初の混合物を得、その後、緩衝系成分を混合する工程；または、

水、懸濁剤および緩衝系成分を混合し、最初の混合物を得、その後、薬剤物質を混合する工程、

を含む方法。

【請求項 15】

該懸濁剤が、微結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である、請求項 14 記載の方法。

30

【請求項 16】

該経口懸濁液が、4.3 から 5.5 の間の pH である、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

該緩衝系成分が、クエン酸およびクエン酸ナトリウムである、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

該経口懸濁液が、5.0 の pH である、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロアニリノ) フェニル酢酸の水性懸濁液の溶解性および分解性を最小にする方法であって、5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロアニリノ) フェニル酢酸の懸濁液を提供すること、および該懸濁液の pH を 4.3 から 5.5 の間に調整することを含む方法。

40

【請求項 20】

該 pH を 5.0 に調整する、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロアニリノ) フェニル酢酸を含み、pH が 4.3 から 5.5 の間である、シクロオキシゲナーゼ - 2 依存性の疾患または状態を処置するための、液体経口投与製剤。

【請求項 22】

該製剤の pH が、5.0 である、請求項 21 記載の 液体経口投与製剤。

【発明の詳細な説明】

50

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、経口投与に適する5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸またはその薬学的に許容可能な塩を含むシクロオキシゲナーゼ-2介在性の疾患および状態を処置するための組成物、および5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸の経口投与によりシクロオキシゲナーゼ-2介在性の疾患および状態を処置する方法に関する。

【0002】

本明細書に記載されるすべての特許、特許出願、およびその他の刊行物は、その全体を参照により明確に本明細書に組み込まれる。本明細書と参照により組み込まれたものが抵触するときは、本明細書は、制限される。

10

【0003】

本発明は、シクロオキシゲナーゼ-2介在性の疾患および状態を処置するための組成物であって、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸の懸濁液を含む組成物に関する。本化合物の有用性およびその合成方法が、米国特許番号第6,291,523号に開示されている。

【0004】

本発明は、本発明の組成物、すなわち、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸を含む液体経口投与製剤の有効量を投与することを含む、シクロオキシゲナーゼ-2依存性の疾患または状態を処置する方法にも関する。

20

【0005】

米国特許番号第6,291,523号に開示のように、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸を含む化合物類は、リウマチ熱、インフルエンザまたは他のウイルス感染に関連する症状、風邪、腰痛および頸痛、月経困難症、偏頭痛を含む頭痛、歯痛、関節痛および神経痛、筋炎、神経痛、滑膜炎、骨関節炎およびリウマチ性関節炎を含む関節炎、変形性関節疾患、痛風および強直性脊椎炎、滑液包炎、やけど、ならびに外科手術および歯科処置後の損傷を含む様々な状態の痛み、熱および炎症の緩和に有用である。幾人かの個人、とりわけ子供は、固形経口投与製剤を飲み込むことが困難である。故に、固形経口投与製剤を飲み込むことが困難な個人においては、前述の状態の処置のために5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸を含む液体経口投与製剤を与えることが望ましい。

30

【0006】

本発明により、驚くべきことに、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸を含む貯蔵安定性の液体経口投与製剤を製造することが可能であるということが明確に示された。5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸薬剤物質は、比較的水に不溶性であって、さらに水中で分解されるため、貯蔵安定性の製剤を製造する能力が予期されていなかった。さらに、本発明により、驚くべきことに、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸薬剤物質の懸濁能が、懸濁成分、特に懸濁剤および緩衝剤の添加の順序に非常に依存し得ることが発見された。

40

【0007】

5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸を含む液体経口投与製剤とは、好ましくは5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸の懸濁液である。適当な懸濁剤には、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グアールガム、キサンタンガム、ゲランガム、カラギーナン、グリコールスターチナトリウム、およびそれらの混合物が含まれる。本発明の製剤における懸濁剤の濃度は、約0.1%から約3%の範囲、または約0.5%から約2.5%の範囲、または約1%から約2%の範囲、または約1.5%であり得る。

【0008】

本発明の製剤は、湿潤剤、例えばポリソルベート80、ポロキサマー188を含むポロ

50

キサマー、ポリエトキシ化ヒマシ油およびポリエトキシ化水素化ヒマシ油、およびステアリン酸ポリオキシ化 40 などとも含み得る。ポロキサマー 188 は、平均分子量約 8350 であり、構造 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH})_b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$ [式中、 a は 75 であり、 b は 30 であり、 c は 75 である] を有する。湿潤剤は、一般に、約 0.1% から約 5% の範囲、または約 0.18% から約 1% の範囲、または約 0.18% から約 0.25% の範囲、または約 0.18% から 0.22% の範囲、または約 0.2% の量で存在する。

【0009】

前記製剤の pH は、約 4.3 から 5.5 の範囲、好ましくは約 4.5 から約 5.5 の範囲であるかまたは約 4.75 から約 5.25 の範囲であってよい。前記 pH は、約 4.9 から約 5.0 の範囲であってよい。適当な緩衝剤には、クエン酸とアルカリ金属クエン酸塩などのアルカリ金属クエン酸緩衝剤、酢酸と酢酸ナトリウム塩などのアルカリ金属酢酸緩衝剤、およびコハク酸とコハク酸ナトリウム塩などのアルカリ金属コハク酸緩衝剤、およびそれらの混合物が含まれる。

10

【0010】

製剤には一般に、例えば、エマルジョン、例えば 30% エマルジョンとして一般に添加されるシメチコンなどの消泡剤が含まれる。かかる 30% エマルジョンは、最終製剤中に約 0.1% から約 0.25% の濃度で添加され得る。サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、スクラロース、アセスルファムカリウム、グルコース、フルクトース、ラクチトール、マルチトール、マルトース、ソルビトール、スクロース、およびキシリトールなどの甘味料を使用することができる。香料もまた、コンプライアンスを改善するために添加することができる。

20

【0011】

経口懸濁液のための適当な保存料は、当業者に公知であり、それらには、例えば安息香酸、ソルビン酸、パラベン（ブチル、エチル、メチル、プロピル）、安息香酸ナトリウム、およびプロピオン酸ナトリウムが含まれる。上記に記載のような保存料、またはそれらの混合物は、約 0.01% から約 0.3% の範囲；または約 0.02% から 0.25% の範囲；または約 0.1% から約 0.2% の範囲の量で存在し得る。1つの態様にて、前記製剤には、約 0.02% プロピルパラベンと約 0.18% メチルパラベンが含まれる。他の態様には、0.03% プロピルパラベンと 0.12% メチルパラベン、0.148% メチルパラベンと 0.016% プロピルパラベンを含む製剤、および 0.1% メチルパラベンと 0.1% ソルビン酸を含む製剤が含まれる。

30

【0012】

本発明の懸濁液は、従来の液体製剤装置で作製され得る。1つの態様にて、本発明の懸濁液は、水、薬剤物質、および懸濁剤を混合し、続いて緩衝系成分を添加および混合することを含む工程により製造される。別法にて、本発明の懸濁液は、水、懸濁剤および緩衝系成分を混合し、続いて薬剤物質を添加および混合することにより製造することができる。本発明により、驚くべきことに、前記懸濁剤が、微結晶セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物であるとき、懸濁剤の添加より前に緩衝成分を薬剤物質と混合すると、懸濁液が形成され得ないことが発見されている。

40

【0013】

約 4.3 から 5.5 の間の pH にて、最も安定な薬剤物質との懸濁液が提供される。4.3 以下の pH である製剤では、環状分解産物の量が増加し、一方、5.5 以上の pH である製剤では、酸化的分解産物の量が増加した。さらに、上記の約 5.5 の pH である 5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸の懸濁剤の pH の増大は、薬剤物質の可溶性が増大するという望まれない結果を生じる。

【0014】

実施例

実施例 1：製剤

【表 1】

表 1

成分	量(mg/ml)
5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸	10.0
プロピルパラベン	1.0
ポロキサマー188	2.00
ソルビン酸	1.0
30%シメシコンエマルジョン	1.00
香料	4.0
懸濁剤：アビセル（登録商標）RC591	18.00
プロピレングリコール	25.00
70%ソルビトール溶液	200.00
無水クエン酸	0.71
乾燥クエン酸ナトリウム	1.88
サッカリンナトリウム	0.50
精製水、USP	1mlまでの適量

10

【0015】

20

ポロキサマー188を水に溶解し、続いてシメシコンおよび薬剤物質を拡散により溶解する。それとは別に、メチルおよびプロピルパラベンをプロピレングリコールに溶解し、保存溶液を形成する。クエン酸、クエン酸ナトリウム、およびサッカリンナトリウムを、水に別々に溶解する。その後、アビセル（登録商標）RC591を、ポロキサマー188/シメシコン/薬剤物質混合物中に拡散させ、そして均質化する。その後、前記保存溶液を混合し、均質化し、続いてソルビトール溶液、緩衝溶液および香料を混合し、均質化する。別法として、ポロキサマー188を水に溶解し、続いて薬剤物質を拡散により溶解する。それとは別に、メチルおよびプロピルパラベンをプロピレングリコールに溶解し、保存溶液を形成する。クエン酸、クエン酸ナトリウム、シメシコン、およびサッカリンナトリウムを、別々に水に溶解/拡散する。その後、アビセル（登録商標）RC591を、ソ

30

【0016】

他の製剤を、以下の成分と一緒に、ポロキサマー188の代わりに他の界面活性剤を用いて、上記のように製造することができる：

【表 2】

表 2

成分	量(mg/ml)
5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸	15.0
プロピルパラベン	0.20
ポロキサマー188	2.00
メチルパラベン	1.80
30%シメチコンエマルジョン	1.00
香料	5.0
懸濁剤：アビセル（登録商標）RC591	15.00
プロピレングリコール	25.00
70%ソルビトール溶液	250.00
無水クエン酸	0.71
乾燥クエン酸ナトリウム	1.88
サッカリンナトリウム	0.50
精製水、USP	1mlまでの適量

10

【表 3】

表 3

成分	量 mg/ml
5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸	12.5
プロピルパラベン	0.20
ポリソルベート80	2.00
メチルパラベン	1.80
30%シメチコンエマルジョン	1.00
香料	5.0
懸濁剤：アビセル（登録商標）RC591	15.00
プロピレングリコール	25.00
70%ソルビトール溶液	250.00
無水クエン酸	0.71
乾燥クエン酸ナトリウム	1.88
アスコルビン酸	10
サッカリンナトリウム	0.50
精製水、USP	1mlまでの適量

20

30

【表 4】

表 4

成分	量 mg/ml
5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸	15.0
プロピルパラベン	0.20
メチルパラベン	1.80
30%シメチコンエマルジョン	1.00
香料	5.0
懸濁剤：アビセル（登録商標）RC591	18.00
プロピレングリコール	25.00
70%ソルビトール溶液	250.00
無水クエン酸	3.47
乾燥クエン酸ナトリウム	9.37
ヒドロキシエチルセルロース	1.25
ポロキサマー188	2.0
精製水、USP	1mlまでの適量

10

【表 5】

表 5

成分	量 mg/ml
5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸	15.0
プロピルパラベン	0.20
メチルパラベン	1.80
30%シメチコンエマルジョン	1.00
香料	5.0
懸濁剤：アビセル（登録商標）RC591	12.00
プロピレングリコール	25.00
70%ソルビトール溶液	250.00
無水クエン酸	3.47
乾燥クエン酸ナトリウム	9.37
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.25
ポロキサマー188	2.0
精製水、USP	1mlまでの適量

20

30

【表 6】

表 6

成分	量 (mg/ml)
5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸	15.0
プロピルパラベン	0.16
ポロキサマー188	2.00
メチルパラベン	1.48
30%シメチコンエマルジョン	2.00
香料	4.0
懸濁剤：アビセル（登録商標）RC591	15.00
プロピレングリコール	25.00
70%ソルビトール溶液	250.00
無水クエン酸	0.71
乾燥クエン酸ナトリウム	1.88
サッカリンナトリウム	0.50
精製水、USP	1mlまでの適量

10

【表 7】

表 7

成分	量 (mg/ml)
5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸	15.0
プロピルパラベン	0.16
ポロキサマー188	2.00
メチルパラベン	1.48
30%シメチコンエマルジョン	1.00
香料	4.0
懸濁剤：アビセル（登録商標）RC591	15.00
プロピレングリコール	25.00
70%ソルビトール溶液	250.00
無水クエン酸	0.71
乾燥クエン酸ナトリウム	1.88
サッカリンナトリウム	0.50
精製水、USP	1mlまでの適量

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/34 (2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/12 (2006.01) A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14 (2006.01) A 6 1 K 47/14

(72)発明者 マハ・ワイ・カレド
アメリカ合衆国07039ニュージャージー州リビングストン、ペブル・ビーチ・ドライブ27番

(72)発明者 バーバラ・ワン
アメリカ合衆国07922ニュージャージー州パークリー・ハイツ、ボールドウィン・ドライブ19番

(72)発明者 ジョゼフ・ローレンス・ジーリンスキー
アメリカ合衆国07932ニュージャージー州フローラム・パーク、ビーチウッド・ロード53番

審査官 清野 千秋

(56)参考文献 特表2004-527458(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/195
A61K 9/10
A61K 47/12
A61K 47/14
A61K 47/34
A61K 47/36
A61K 47/38
A61P 43/00