

(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2004-536108

(P2004-536108A)

(43) 公表日 平成16年12月2日(2004.12.2)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/216	A 6 1 K 31/216	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 89 頁) 最終頁に続く

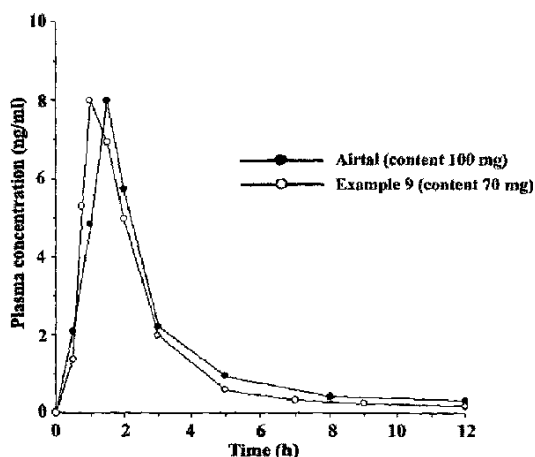
(21) 出願番号	特願2003-510069 (P2003-510069)	(71) 出願人	504002872
(86) (22) 出願日	平成14年6月25日 (2002.6.25)		ファーム テック リサーチ, インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月26日 (2003.12.26)		大韓民国 カンウォンド、チュンチョン
(86) 国際出願番号	PCT/KR2002/001210		200-701、ヒョジャ 2-ドン
(87) 国際公開番号	W02003/004060		191-1、カンウォン ナショナル ユニバーシティ、カレッジ オブ ファーマシー 314
(87) 国際公開日	平成15年1月16日 (2003.1.16)	(71) 出願人	504002883
(31) 優先権主張番号	2001/39387		リー, ボムジン
(32) 優先日	平成13年7月3日 (2001.7.3)		大韓民国 ソウル 138-779、ソンパダ、ソンパ-2-ドン 151、ハンヤン アpartment 25-1001
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アセクロフェナックを含有する経済的な経口用製剤の組成及び製法

(57) 【要約】

本発明の目的は、アセクロフェナックを含有する経口用製剤及びその製造方法を提供することである。より詳細には、難溶性薬物であるアセクロフェナックとポリピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸グリセロール、カルバマー及びポロキサマーからなる群から選択された高分子基剤、及び界面活性剤を含有する経口用製剤及びその製造方法に関するものである。本発明の製剤は、固形粉末、圧縮塊、顆粒、錠剤及びカプセルまたは半固形製剤で提供でき、薬物の胃腸管での溶解度、即ち溶出特性が向上して生体利用率が顕著に増加し、製造工程も簡単であるため生産原価を減少させられる。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

アセクロフェナック、高分子基剤及び界面活性剤を含有する経口用製剤。

## 【請求項2】

アセクロフェナックと、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸グリセロール、カルバマー及びポロクサマーからなる群から選択された高分子基剤及び界面活性剤を含有する経口用製剤。

## 【請求項3】

前記製剤が、固形粉末、圧縮塊、顆粒、錠剤またはカプセル剤または半固形であることを特徴とする、請求項1に記載の製剤。 10

## 【請求項4】

前記製剤が、アセクロフェナック、高分子基剤及び界面活性剤を含む溶液を噴霧乾燥または溶解乾燥(共沈)させて得られることを特徴とする、請求項1に記載の製剤。

## 【請求項5】

前記製剤が、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ガム類、炭化水素類、セルロース類及びその誘導体、酸化ポリエチレン及びその誘導体、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸及びその誘導体、ポリメタクリル酸及びその誘導体、ポロクサマー、無機物質または半固形製剤の基剤に使用されるカカオ脂、ラウリン、ハードファット、親水軟膏基剤または吸収軟膏基剤中から選択された一つ以上をさらに含むことを特徴とする、請求項2に記載の経口用製剤。 20

## 【請求項6】

前記高分子基剤が、PVPであることを特徴とする、請求項2に記載の製剤。

## 【請求項7】

前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム及びその誘導体、ポロクサマー及びその誘導体、ラブラフィル(labrafil)、ラブラファク(labrafac)、ポリソルベート、ソルビタンエステル、クレモフォア(cremophor)、中間鎖トリグリセリド(MCT)、PEG-60水素化キャスターオイル、PEG-40水素化キャスターオイル、ラウリルグルタミン酸ナトリウム、ココアンホジ酢酸ジナトリウム及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の製剤。 30

## 【請求項8】

前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム及びその誘導体、ポリソルベート、ソルビタンエステル及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項7に記載の製剤。

## 【請求項9】

前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ツイーン20、ツイーン40、ツイーン60、ツイーン80及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項7に記載の製剤。

## 【請求項10】

前記製剤が、脂肪酸または脂肪酸アルコール、オイル、抗酸化剤、崩解剤及び発泡剤からなる群から選択された一つ以上をさらに含むことを特徴とする、請求項1に記載の製剤。 40

## 【請求項11】

前記脂肪酸または脂肪酸アルコールが、オレイン酸、ステアリルアルコール、ミリスチン酸、リノール酸、ラウリン酸、カプリン酸、カプリル酸、カプロン酸及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項10に記載の製剤。

## 【請求項12】

前記脂肪酸または脂肪酸アルコールが、オレイン酸であることを特徴とする、請求項11に記載の製剤。

## 【請求項13】

前記オイルが、カプチリック/カプリックトリグリセリド、 $\alpha$ -ピサボロール、トコフェリ 50

ルアセテート、リポソーム、ポスパチジルコリンを含むリン脂質、ジ-C<sub>12-13</sub> アルキルマレート、ココ-カプチレート/カプレート、セチルオクタノエート及び水素化キャスターオイルからなる群から選択されることを特徴とする、請求項10に記載の製剤。

【請求項14】

前記抗酸化剤が、ブチル化ヒドロキシルエン、重亜硫酸ナトリウム、 $\alpha$ -トコフェロール、ビタミンC、 $\beta$ -カロチン、パルミチン酸アスコルビル、酢酸トコフェロール、フマル酸、ナリック酸(nallic acid)、ブチル化ヒドロキシアニゾール、没食子酸プロピル及びアスコルビン酸ナトリウムからなる群から選択されることを特徴とする、請求項10に記載の製剤。

【請求項15】

前記崩解剤が、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、微細結晶性セルロース、クロスポビドン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム塩及びナトリウム塩、コロイド性二酸化シリコン、グアガム、マグネシウムアルミニウムケイ酸塩、メチルセルロース、粉末状セルロース、澱粉及びアルギン酸ナトリウムからなる群から選択されることを特徴とする、請求項10に記載の製剤。

【請求項16】

前記発泡剤が、NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>からなる群から選択されることを特徴とする、請求項10に記載の製剤。

【請求項17】

前記組成物が、アセクロフェナック56~84重量部、高分子基剤(例えばPVP)112~168重量部、界面活性剤56~168重量部を含有することを特徴とする、請求項1に記載の製剤。

【請求項18】

前記組成物が、アセクロフェナック56~84重量部、高分子基剤(好ましくはPVP)112~168重量部、ラウリル硫酸ナトリウム56~84重量部、ツイーン80 15~20重量部、脂肪酸または脂肪酸アルコール15~20重量部、オレイン酸0.15~0.20重量部を含有することを特徴とする、請求項1に記載の製剤。

【請求項19】

前記組成物が、30~150mgのアセクロフェナックを含有することを特徴とする、請求項1に記載の製剤。

【請求項20】

前記組成物が、30~80mgのアセクロフェナックを含有することを特徴とする、請求項19に記載の製剤。

【請求項21】

前記組成物が、40~70mgのアセクロフェナックを含有することを特徴とする、請求項20に記載のカプセル製剤。

【請求項22】

前記組成物が、アセクロフェナック、高分子基剤及び界面活性剤が親水性溶媒または親水性溶媒と水の混合溶媒に溶解している溶液を乾燥させ得られることを特徴とする、請求項1に記載の製剤。

【請求項23】

前記親水性溶媒が、アセトン、エタノールまたはこれらの混合溶媒であることを特徴とする、請求項22に記載の製剤。

【請求項24】

前記組成物が、アセクロフェナック、ポリビニルピロリドン(PVP)及び界面活性剤が溶解している親水性溶液または親水性溶媒と水の混合溶液を乾燥させ、これを粉碎して、さらに、圧縮塊、顆粒、カプセル剤または錠剤に成形して得られることを特徴とする、請求項1に記載の製剤。

【請求項25】

前記親水性溶媒が、アセトン、エタノールまたはこれらの混合溶媒であることを特徴とす

10

20

30

40

50

る、請求項24に記載の製剤。

【請求項26】

アセクロフェナックと、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸グリセロール、カルバマー及びポロクサマーからなる群から選択された高分子基剤及び界面活性剤を含む混合物が溶解された親水性溶液または親水性溶媒と水の混合溶液を得て、該溶液を乾燥させ固形粉末製剤を得る工程を含む、請求項1による製剤の共沈製造方法。

【請求項27】

前記混合物が、脂肪酸または脂肪酸アルコール、オイル、抗酸化剤、崩解剤及び発泡剤からなる群から選択された一つ以上をさらに含むことを特徴とする、請求項26に記載の方法

10

【請求項28】

前記親水性溶媒が、アセトン、エタノールまたはこれらの混合溶媒であることを特徴とする、請求項26に記載の方法。

【請求項29】

前記方法で得られた固形粉末製剤を粉碎し、圧縮塊、顆粒、カプセル剤、錠剤に成形する工程をさらに含むことを特徴とする請求項26に記載の方法。

【請求項30】

アセクロフェナック及び界面活性剤を含む混合物を製粉してよく混和し、これをポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸グリセロール、カルバマー及びポロクサマーからなる群から選択された高分子基剤に加え均等に混合して粘液状に製造することを特徴とする、請求項1による経口用半固形製剤の製造方法。

20

【請求項31】

前記混合物を脂肪酸または脂肪酸アルコール、酸化防止剤をさらに含むことを特徴とする、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記混合物が、アセクロフェナック56～84重量部、高分子基剤10～168重量部、界面活性剤56～84重量部、ツイーン80 50～160重量部、脂肪酸または脂肪酸アルコール50～160重量部、酸化防止剤1.5～2.0重量部を含有することを特徴とする、請求項31に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アセクロフェナックを含有する経口用製剤に関するものである。より詳細には、難溶性薬物であるアセクロフェナックとポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸グリセロール、カルバマー(carbamer)及びポロクサマー(poloxamer)からなる群から選択された高分子基剤、及び界面活性剤を含有する経口用製剤及びその製造方法に関するものである。

【背景技術】

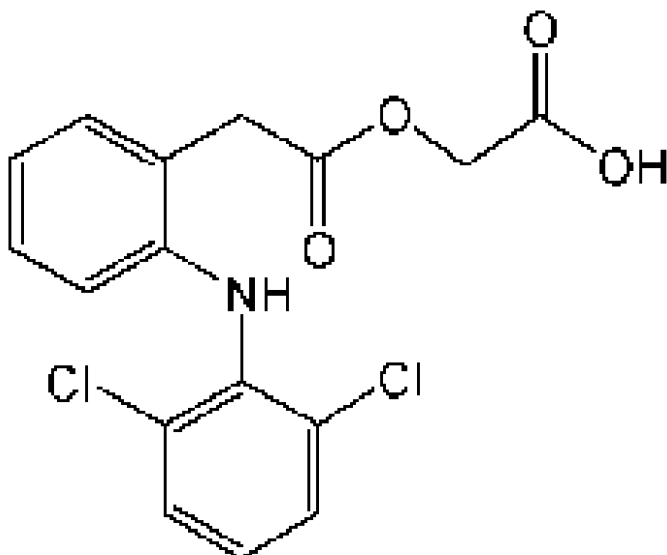
40

【0002】

アセクロフェナックは、下記の化学式1で示される化合物で、非ステロイド系抗炎症薬物(NSAID - non-steroidal anti-inflammatory drug)の一種であり、その製造方法及び効能は、下記の論文に詳細に記載されている。Drugs 1996年、第52(1)巻、P.113～124、国際公開第99/62865号及び国際公開第99/55660号。

【0003】

【化1】



10

## 【0004】

しかし、前記したアセクロフェナックは、難溶性であるため生体に投与した時、体内に吸収される過程で消化液での溶解度が低く溶出速度が遅いため、薬物吸収が遅延して生体利用率が低くなるという短所があった。それで、アセクロフェナックを含んだ難溶性薬物の可溶化または溶出速度を向上させるための多様な製剤化手段が講究された。

20

## 【0005】

国際公開第90/06746号は、脂溶性薬物、乳化剤、水溶性炭水化物及び水を含有する水中油エマルジョンを得て、それを脱水して得られた脱水された水中油エマルジョン組成物を開示している。しかし、この特許は、脂溶性薬物を使用しているが、具体的にアセクロフェナックがこのような方法で適用可能であるかどうかに対しては、まったく言及がなく、このような方法で得られる製剤は、水分含量が20~29重量%であり、完璧な脱水は困難であるため、貯蔵安定性の問題点を内包している。

## 【0006】

特開平08-157362号は、脂溶性物質を水溶性高分子物質が溶解している水溶液に乳化させて、得られた乳化液を噴霧した油性物質含有固体製剤の製造方法を開示している。しかし、前記方法も過量の水を使用しなければならない問題点を持っており、さらに、アセクロフェナックに対してはまったく開示していない。

30

## 【0007】

本発明者による国際公開第00/00179号は、難溶性薬物をオイル、脂肪酸またはこれらの混合物に溶解または分散させて、これを水溶性高分子基剤と混合して得られた混合物を乾燥して得られる固体分散製剤を開示している。より詳細には、難溶性薬物としてアセクロフェナック及びロバスタチン等を含む多様な難溶性薬物を開示していて、高分子基剤にポリエチレングリコール(PEG)及びポリビニルピロリドン(PVP)を開示している。しかし、実施例では、アセクロフェナックに対してPEG高分子基剤を開示しているだけで、溶解度及び溶出の改善程度が微弱であり、さらにPVPに対しては、その効果及び製品の安定性を記載

40

## 【0008】

本発明者らは、アセクロフェナックの溶出特性及び生体利用率を増加させられる多様な組成に対して鋭意研究した結果、難溶性薬物であるアセクロフェナックとポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸グリセロール、カルバマー及びポロクサマーからなる群から選択された高分子基剤、及び界面活性剤を含有する新しい経口用製剤を使用することによってアセクロフェナックの溶出特性及び生体利用率を顕著に増加させられ、また、製品の安定性が優秀であることを発見して本発明を完成するに至った。特に、高分子基剤中、PVPを使用して製造した固形粉末製剤、これを薬剤学的にさらに加工した

50

圧縮塊、顆粒、錠剤及びカプセル製剤等の固形製剤と軟質カプセルに充填が可能な半固形製剤等に製造した時、さらに効果的であることを発見した。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、アセクロフェナックの胃腸管での溶出を向上させて生体利用率を増加させ、投与用量を減らすことができるアセクロフェナックを含有する経口用製剤を提供することである。

【0010】

本発明のまた他の目的は、アセクロフェナック、高分子基剤、界面活性剤等を含有する経口用製剤を提供することである。 10

【0011】

本発明のまた他の目的は、アセクロフェナックの高分子基剤にPVPを使用して胃腸管でのアセクロフェナックの溶出特性及び生体利用率を顕著に向上させたアセクロフェナックを含有する経口用製剤を提供することである。

【0012】

本発明のまた他の目的は、前記経口用製剤の製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

発明の詳細な説明

20

前記の目的を達成するために、本発明で提示した経口用製剤は、難溶性薬物であるアセクロフェナックとポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸グリセロール、カルバマー及びポロクサマーからなる群から選択された高分子基剤、及び界面活性剤を含有する経口用製剤である。より詳細には、本発明は、アセクロフェナックとポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸グリセロール、カルバマー及びポロクサマーからなる群から選択された高分子基剤、及び界面活性剤を含有する溶液を噴霧乾燥法や共沈法[溶解乾燥法]により製造した経口用固形製剤、または、アセクロフェナックとポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸グリセロール、カルバマー及びポロクサマーからなる群から選択された高分子基剤、及び界面活性剤を単純混合し、製粉して得られる経口用粘組成半固形製剤に関するものである。 30

【0014】

本発明の経口用製剤に使用する高分子基剤は、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、モノステアリン酸グリセロール、カルバマー及びポロクサマーからなる群から選択し、その中でポリビニルピロリドン(PVP)が最も好ましい。PVPは、コリドン(kollidon)、プラスドン(plasdone)またはポビドン(povidone)等の用語で広く使用されていて、直鎖状1-ビニル-2-ピロリジノン基で構成された合成高分子で、平均分子量は少なくとも2,500から多くは3,000,000まで、とても多様である。薬剤学的に広く使用される添加剤としての主な機能は、結合剤、コーティング用基剤、溶出増加用基剤、崩解剤及び懸濁剤等に使用され、半固形剤では、分散、安定化または粘度増加用添加剤に広く活用されている。水には溶けず、明確な融点はないが、150 以上で軟くなる性質がある。水に溶けないため有機溶媒に難溶性の薬物を混合、分散して固体分散体を製造することによって難溶性薬物の可溶化及び溶出増加のために広く活用されている。 40

【0015】

本発明の経口用製剤に使用する界面活性剤は、分子内に存在する極性基または非極性基の存在により親水性または親油性またはこれら二極間に平衡を維持できる状態で存在する。これを HLB(hydrophilic-lipophilic balance)で現わし、多様な界面活性剤の選別の主要 50

指標として活用する。界面活性剤は、水-オイル等二界面間の界面張力を下げることによって乳化剤、表面吸着剤、浸潤剤及び拡散剤に使用され、特に、臨界ミセル濃度以上では、溶解補助剤として難溶性薬物の溶解度及び生体利用率の増加目的に広く使用されている。前記の界面活性剤の例として、ラウリル硫酸ナトリウム及びその誘導体、ポロクサマー及びその誘導体、中間鎖トリグリセリド(MCT)、ラブラゾル(labrasol)、トランスクトル(transcutol)、ラブラフィル(labrafil)、ラブラファク(labrafac)、各種のポリソルベート(polysorbate)[例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート(Tween40)、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート(Tween60)及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(Tween80)]、ソルビタンエステル(Sorbitan Esters)[例えば、ソルビタンモノラウレート(Span20)、ソルビタンモノパルミテート(Span40)、ソルビタンモノステアレート(Span60)、ソルビタンモノオレート(Span80)、ソルビタントリラウレート(Span25)、ソルビタントリオレート(Span85)、ソルビタントリステアレート(Span65)]、クレモフォア(cremophor)、PEG-60水素化キャスターオイル(PEG-60 hydrogenated castor oil)、PEG-40水素化キャスターオイル(PEG-40 hydrogenated castor oil)、ラウリルグルタミン酸ナトリウム、ココアンホジ酢酸ジナトリウムをあげることができるが、これらに限定されるものではない。これらの中で、陰イオン性界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム及びその誘導体、非イオン性界面活性剤類のツイーン(Tween)20、40、60、80、ソルビタンエステルのSpan20、40、60、80、25、85、65等が好ましく、最も好ましいのはラウリル硫酸ナトリウム及びツイーン80である。

10

20

#### 【0016】

本発明の経口用製剤は、一例として水溶性高分子基剤、例えばゼラチン、ガム類、炭水化物類、セルロース及びその誘導体、ポリエチレンオキシド及びその誘導体、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸及びその誘導体(代表的には、カルバマー)、ポロクサマー、ポリメチルアクリレートまたは無機物質をさらに含むことが可能で、これら水溶性高分子基剤は、主に固形製剤を形成する。また、他の例として、本発明の経口用製剤は通常の軟膏及び坐剤等の半固形製剤の基剤として使用できる他の高分子基剤、例えばグリセリルモノステアレート(glyceryl mono stearate)、カカオ脂、ラウリン(laurin)、ハードファット(whitepsol)、親水軟膏基剤または吸収軟膏基剤と水溶性基剤のゼラチン、ガム類、炭水化物類、セルロース類及びその誘導体類(代表的には、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、ポリエチレンオキシド及びその誘導体、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸及びその誘導体(代表的には、カルバマー)、ポリメタクリレート類、ポロクサマー等を含むことができ、これら高分子基剤は主に半固形製剤に含まれる。

30

#### 【0017】

本発明の経口用製剤は、薬効に悪影響を及ぼさない範囲内で多様な薬剤学的に通常使用される物質、例えば、アセクロフェナックの溶解度及び胃腸管内吸収を増加させ、経口投与時に水と共に分散及び乳化されることによって溶出を増加させて生体利用率向上に広く活用できる脂肪酸または脂肪酸アルコール、アセクロフェナックの溶解または分散を助け、乳化に使用できるオイル、製剤が酸化することを防止する抗酸化剤、製剤のより迅速な放出を助ける崩解剤、成形性を向上させる滑沢剤及び製剤の発泡を向上させる発泡剤等をさらに含むことができる。

40

#### 【0018】

本発明の経口用製剤に使用可能な脂肪酸または脂肪酸アルコールには、オレイン酸、ステアリルアルコール、ミリスチン酸、リノール酸またはラウリン酸、カプリン酸、カプリル酸、カプロン酸等が使用できるが、これらに限定されるものではない。これらの中でオレイン酸がより好ましい。

#### 【0019】

本発明の製剤に使用できるオイルの例としては、カプチリック/カプリックトリグリセリド(captylic/capric triglyceride)、 $\alpha$ -ピサボロール、酢酸トコフェロール、リポソー

50

ム、ホスファチジルコリン等のリン脂質、ジ-C<sub>12-13</sub>アルキルマレート、ココ-カプチレート/カプレート(coco-captylate/caprinate)、セチルオクタノエート(cetyl octanoate)及び水素化キャスターオイル等をあげられるが、これらに限定されるものではなく、薬剤学的に許容される多様なオイルが本発明の製剤に添加できる。

【0020】

本発明の製剤に使用できる抗酸化剤の例として、ブチル化ヒドロキシトルエン(butylated hydroxytoluene, BHT)、重亜硫酸ナトリウム、 $\alpha$ -トコフェロール、ビタミンC、 $\beta$ -カロチン、パルミチン酸アスコルビル、酢酸トコフェロール、フマル酸、ナリック酸(nallic acid)、ブチル化ヒドロキシアニゾール、没食子酸プロピル及びアスコルビン酸ナトリウム等をあげられる。これら抗酸化剤は、全体製剤に対して通常0.0001%~10%の範囲内で添加される。

10

【0021】

本発明の製剤に使用できる崩解剤の例として、クロスカルメロースナトリウム(Croscarmellose Sodium)、ナトリウムスターチグリコレート(Sodium Starch Glycolate)(Primojel)、微細結晶性セルロース(アビセル(Avicel))、クロスポビドン(Crospovidone)(Polypladsone)とその他商業的に有用なPVP、低置換ヒドロキシプロピルセルロース(hydroxypropylcellulose)、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース(CMC)カルシウム塩及びナトリウム塩、コロイド性二酸化シリコン、グアガム、マグネシウムアルミニウムケイ酸塩、メチルセルロース、粉末状セルロース、澱粉及びアルギン酸ナトリウムをあげることができる。前記崩解剤はまた、経口用固形粉末製剤に添加して薬剤学的に許容される方法で圧縮塊、ペレット、顆粒、カプセルまたは錠剤等の成形時に添加できる。

20

【0022】

本発明による製剤の成形性を向上させる滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウムや無定型シリカ(amorphous fumed silica, Cab-0-Sil)、タルク等をあげられるが、これらに限定されず、薬剤学的に通常使用される滑沢剤が広く使用できる。

【0023】

発明の製剤に使用できる発泡剤の例としては、NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等をあげられるが、これらに制限的なものではない。

【0024】

本発明の製剤に含まれるアセクロフェナック、高分子基剤(代表的にはPVP)及び界面活性剤は、製造方法によりその含量を適切に調節できる。例えば、本発明の製剤が噴霧乾燥法または共沈法により製造される場合、通常アセクロフェナック56~84重量部、高分子基剤112~168重量部、界面活性剤56~168重量部の量で添加する。より好ましくは、アセクロフェナック56~84重量部、高分子基剤112~168重量部または溶融乾燥法の場合、高分子基剤112~308重量部、界面活性剤のラウリル硫酸ナトリウム56~84重量部、ツイーン80 15~20重量部、脂肪酸または脂肪酸アルコール(好ましくはオレイン酸)15~20重量部、酸化防止剤(好ましくはブチル化ヒドロキシトルエン)0.15~0.20重量部の量で添加する。

30

【0025】

本発明の経口用製剤は、経口投与時アセクロフェナックの生体利用率が従来の市販製剤(エアタル錠)より2~4倍増加した。したがって100mgのアセクロフェナックを含む従来の市販製剤(エアタル錠)より少量(30~80mg)を使用しても同等な薬効を示した。経口用製剤に含まれるアセクロフェナックの量は、薬物の経済性及び安定性を考慮して適切に選択できるが、通常30~150mg(1日1回徐々に放出用)、好ましくは30~80mg、より好ましくは40~70mgである。

40

【0026】

本発明の製剤は、噴霧乾燥法または共沈法により製造した場合、優れた溶出特性及び生体適合性を示した。即ち、本発明の製剤は、アセクロフェナック、高分子基剤(代表的にはPVP)及び界面活性剤が溶解している親水性溶液、または親水性溶媒と水の混合溶液を噴霧乾燥させることによりまたは、溶解乾燥させることにより成就できる。本明細書で「親水性溶媒」と言うのは、水と混合される溶媒を言う。「親水性溶液」と言うのは、親水性溶

50

媒に溶質が溶けている溶液を言う。親水性溶媒の例としては、アセトン、エタノール、テトラヒドロフラン、プロパノール、ブタノール等をあげられるが、必ずしもこれに限定されるものではなく、溶媒化能力及び人体に対する有害性等を考慮して適切に選択できる。好ましくは、アセトン、エタノール及び水の混合溶媒を使用することである。その使用比率(容積比)は、0.52: 0.52: 0.251、より好ましくは 1: 1: 0.5である。使用量は、薬物1g当り10ml~100ml、好ましくは噴霧乾燥法では1530ml、共沈法では26mlを使用できる。本発明では便宜上噴霧乾燥法では25ml、共沈法では5mlを使用した。

**【0027】**

アセクロフェナック、PVP及び界面活性剤を含む溶液の粉末化のための乾燥工程は、通常的方法により行うことができる。例えば、噴霧乾燥時には、噴霧乾燥器及び流動層噴霧器等を利用して通常的方法で噴霧するか、共沈法による乾燥時には自然蒸発乾燥、または微温で加温(約50 程度)して自然乾燥して固形粉末を得られる。得られた固形粉末は、再び粉碎して圧縮塊、ペレット、顆粒、または錠剤等に成形でき、また滑沢剤と混合した後、カプセル等に充填できる。

10

**【0028】**

一方、本発明の製剤は、溶融混合または単純混合によっても製造でき、この場合、粘液性経口用半固形製剤に含まれるアセクロフェナック、高分子基剤(代表的にはPVP)、界面活性剤は、通常アセクロフェナック56~84重量部、高分子基剤10~168重量部、界面活性剤56~168重量部の量で添加することが好ましい。より好ましくは、本発明の製剤は、アセクロフェナック56~84重量部、高分子基剤10~168重量部、界面活性剤のラウリル硫酸ナトリウム56~84重量部、ツイーン80 50~160重量部、脂肪酸または脂肪酸アルコール(好ましくはオレイン酸)50~160重量部、オレイン酸(好ましくは、ブチル化ヒドロキシトルエン)1.5~2.0重量部を含むことである。

20

**【0029】**

アセクロフェナック、高分子基剤(代表的にはPVP)及び界面活性剤を含む溶液の粘液状半固形製剤の製造は、通常的な軟膏剤や坐剤、セルフマイクロエマルジョンまたはセルフエマルジョン製造方法により行なうことができる。得られた粘液性半固形製剤は、軟質カプセル等に充填できる。

**【0030】**

本発明の製剤は、圧縮塊、顆粒、錠剤、カプセル剤等を含む多様な形態の製剤で提供できる。例えば、噴霧乾燥法によりまたは共沈法により製造した固体粉末は、当該分野で通常の知識を持った者に広く知られた薬剤学的方法によって圧縮塊、顆粒、錠剤、カプセル剤に成形できる。例えば、噴霧乾燥法または共沈法により製造した固形粉末製剤を薬学的に許容される滑沢剤及び崩解剤と混合し、これを固めて錠剤化できる。噴霧乾燥法または共沈法により製造した固形粉末製剤を適当な滑沢剤と混合した後、これをカプセルに充填することも可能である。または、粘液性半固形製剤をカプセル(好ましくは、軟質カプセル)に充填して使用することもできる。

30

**【0031】**

本発明の実施例によると、本発明の経口用製剤は、アセクロフェナック、高分子基剤(代表的にはPVP)及び界面活性剤(代表的にはラウリル硫酸ナトリウムまたはツイーン80)、脂肪酸または脂肪酸アルコール(代表的にはオレイン酸)を含有し、アセクロフェナック自体の粉末及び市販製剤より人工胃液において顕著に向上した溶出特性及び生体利用率を示しただけではなく、ネズミ及びヒトを対象にした実験でも顕著に向上した溶出特性及び生体利用率を示した。そして、前記製剤に脂肪酸または脂肪酸アルコール、オイル、抗酸化剤、崩解剤または発泡剤をさらに含有する製剤は、より向上した溶出特性及び生体利用率を示した。

40

**【発明を実施するための最良の形態】****【0032】**

以下、実施例をあげて本発明をより詳細に記述するが、本発明の範囲がこれらの実施例により限定されるものではなく、請求範囲に記載された本発明の保護範囲内で多様な補完及

50

び変形が可能であることは、本発明が属する技術分野で通常の知識を持った者には自明なことである。

【実施例 1】

【0033】

アセクロフェナック1gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PV P1gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム 0.2gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

【実施例 2】

【0034】

アセクロフェナック1gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PV P1gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム 2gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。 10

【実施例 3】

【0035】

アセクロフェナック1gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PV P1gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム 4gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

【実施例 4】

【0036】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP1gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム2gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。 20

【実施例 5】

【0037】

アセクロフェナック1.5gとツイーン80 0.25gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP1gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム2gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

【実施例 6】

【0038】

アセクロフェナック2gとツイーン80 0.25gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP1gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム2gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。 30

【実施例 7】

【0039】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP1gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。 40

【実施例 8】

【0040】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

【実施例 9】

【0041】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25gをアセトン:エタノール(1:1 50

の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

【実施例10】

【0042】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25g、PEG60水素化したキャスターオイル(hydrogenated caster oil(Nikkol HCO-60))0.25gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

10

【実施例11】

【0043】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25g、グリセリルステアリン酸塩/PEG100ステアリン酸塩(Arlacel165)0.25gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

【実施例12】

【0044】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25g、ブチル化ヒドロキシトルエン0.025mgをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

20

【実施例13】

【0045】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25g、ブチル化ヒドロキシトルエン0.25mgをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

【実施例14】

【0046】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25g、ブチル化ヒドロキシトルエン2.5mgをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

30

【実施例15】

【0047】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、中間鎖トリグリセリド(MCT)0.25g、ブチル化ヒドロキシトルエン2.5mgをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、PVP2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

40

【実施例16】

【0048】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25g、ブチル化ヒドロキシトルエン2.5mgをアセトン:エタノール(1:1の容積比)混合溶媒20mlに溶解しエチルセルロース2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

【実施例17】

【0049】

50

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25g、ブチル化ヒドロキシトルエン2.5mgをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

【実施例18】

【0050】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25g、ブチル化ヒドロキシトルエン2.5mgをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、メチルセルロース2gを加え完全に透明に溶解した。ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

10

【実施例19】

【0051】

実施例1~18で得た固形粉末に滑沢剤としてコロイド状二酸化ケイ素(colloidal silicon dioxide(Cab-0-Sil))2%またはステアリン酸マグネシウム2%を均一に混合して、薬物量70mgに該当する重量をハードゼラチン空カプセルに充填して固形カプセルを得た。

【実施例20】

【0052】

実施例1~18で得た固形粉末に崩解剤として微細結晶性セルロース(Avicel)10%、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム2%を均一に混合し、薬物量70mgに該当する総重量325mgでロータリー錠剤機(12stations、高麗機械)を使用して錠剤を製造した。

20

【実施例21】

【0053】

実施例20で製造した錠剤を再び破碎した後、40~60メッシュの篩を使用して一定大きさの微細顆粒を得た。薬物量70mgに該当する顆粒重量をハードゼラチン空カプセルに充填して固形カプセルを得た。

【実施例22】

【0054】

アセクロフェナック1gとツイーン80 2g、オレイン酸2g、ブチル化ヒドロキシトルエン25mg、ラウリル硫酸ナトリウム1gを製粉してよく混和し、再び0.5gのPVPを加え均等に混合して、実験例2と同じ方法で粘液状の半固形製剤を得た。

30

【実施例23】

【0055】

アセクロフェナック1gとツイーン80 2g、オレイン酸2g、ブチル化ヒドロキシトルエン25mg、ラウリル硫酸ナトリウム1gを製粉してよく混和し、再び0.5gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを加え均等に混合して、実験例2と同じ方法で粘液状の半固形製剤を得た。

【実施例24】

【0056】

アセクロフェナック1gとツイーン80 2g、オレイン酸2g、ブチル化ヒドロキシトルエン25mg、ラウリル硫酸ナトリウム1gを製粉してよく混和し、再び0.5gのナトリウムカルボキシメチルセルロースを加え均等に混合して、実験例2と同じ方法で粘液状の半固形製剤を得た。

40

【実施例25】

【0057】

アセクロフェナック1gとツイーン80 2g、オレイン酸2g、ブチル化ヒドロキシトルエン25mg、ラウリル硫酸ナトリウム1gを製粉してよく混和し、再び0.25gのグリセリルモノステアレートを加え均等に混合して、実験例2と同じ方法で粘液状の半固形製剤を得た。

【実施例26】

50

## 【0058】

アセクロフェナック1gとツイーン80 2g、オレイン酸2g、ブチル化ヒドロキシトルエン25mg、ラウリル硫酸ナトリウム1gを製粉してよく混和し、再び0.25gのカルバマー(carbamer)を加え均等に混合して、実験例2と同じ方法で粘液状の半固形製剤を得た。

## 【実施例27】

## 【0059】

2.0gのボロクサマーを約4°Cの低温で溶解した後、アセクロフェナック1gとツイーン80 2g、オレイン酸2g、ブチル化ヒドロキシトルエン25mg、ラウリル硫酸ナトリウム1gを製粉してよく混和した溶液に徐々に加え均等に混合して、実験例2と同じ方法で粘液状の半固形製剤を得た。

10

## 【実施例28】

## 【0060】

実施例22~27で得た粘液状半固形製剤を薬物量70mgに該当する重量で軟質カプセルに充填して半固形カプセル製剤を得た。

## 【実施例29】

## 【0061】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25g、ラウリル硫酸ナトリウム1g及びPVP2gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒5mlに加え、加温(約50 程度)しながら水1.25mlを加え溶解した。混合溶液は、実験例3と同じ方法(共沈法)で乾燥して固形粉末製剤を得た。

20

## 【実施例30】

## 【0062】

アセクロフェナック1gとツイーン80 0.25g、オレイン酸0.25g、ラウリル硫酸ナトリウム1g、ブチル化ヒドロキシトルエン2.5mg及びPVP2gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒5mlを加え加温(約50 程度)しながら水1.25mlを加え溶解した。混合溶液は、実験例3と同じ方法(共沈法)で乾燥して固形粉末製剤を得た。

## 【実施例31】

## 【0063】

実施例29~30で得た固形粉末に滑沢剤としてコロイド状二酸化ケイ素(colloidal silicon dioxide(Cab-0-Sil))2%またはステアリン酸マグネシウム2%を均等に混合して薬物量70mgに該当する重量をハードゼラチン空カプセルに充填して固形カプセルを得た。

30

## 【実施例32】

## 【0064】

実施例29~30で得た固形粉末に崩解剤として微細結晶性セルロース(Avicel)10%、滑沢剤にステアリン酸マグネシウム2%を均等に混合し、薬物量70mgに該当する総重量325mgでロータリー錠剤機(12stations、高麗機械)を使用して錠剤を製造した。

## 【実施例33】

## 【0065】

実施例32で製造した錠剤を再び破碎した後、40~60メッシュの篩を使用して一定大きさの微細顆粒を得た。薬物量70mgに該当する顆粒重量をハードゼラチン空カプセルに充填して固形カプセルを得た。

40

## 【実施例34】

## 【0066】

アセクロフェナック1gとツイーン80 2g、オレイン酸2g、ブチル化ヒドロキシトルエン25mg、ラウリル硫酸ナトリウム1gを製粉してよく混和した溶液を約60~80 の温度で減圧加温溶解し、溶解した1gのポリエチレングリコール6000に加え均等に混合させた後、常温で冷却して実験例3と同じ方法で粘液状の半固形製剤を得た。

## 【0067】

(比較実施例1)

エアタル市販錠剤

50

アセクロフェナック100mgを含有するエアタル市販錠剤を比較サンプルに採用した。

【0068】

(比較実施例2)

粉末化したエアタル市販錠剤

アセクロフェナック100mgを含有する市販錠剤エアタルを乳鉢で微細に搗って固形粉末製剤を得た。

【0069】

(比較実施例3)

薬物とPVPで構成した噴霧乾燥による固形粉末製剤

アセクロフェナック1gをアセトン:エタノール:水(1:1:0.5の容積比)の混合溶媒25mlに溶解し、PVP1gを加え完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

10

【0070】

(比較実施例4)

薬物と界面活性剤で構成した噴霧乾燥による固形粉末製剤

アセクロフェナック1gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、ラウリル硫酸ナトリウム0.5gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

【0071】

(比較実施例5)

薬物と界面活性剤で構成した噴霧乾燥による固形粉末製剤

アセクロフェナック1gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、ラウリル硫酸ナトリウム1gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

20

【0072】

(比較実施例6)

薬物と界面活性剤で構成した噴霧乾燥による固形粉末製剤

アセクロフェナック1gをアセトン:エタノール(1:1の容積比)の混合溶媒20mlに溶解し、ラウリル硫酸ナトリウム2gを加え、水5mlを入れて完全に透明に溶解した。溶液は、実験例1と同じ方法で噴霧乾燥して固形粉末製剤を得た。

30

【0073】

(実験例1)

噴霧乾燥法によるアセクロフェナック含有固形粉末製剤の製造実験

実施例で与えられた組成の薬物とオイル、脂肪酸及び界面活性剤を含有する薬物溶液を溶媒の水、またはアセトンまたはエタノール混合溶媒25mlに溶解または分散し、噴霧乾燥機(Spray dryer、ミヒョンエンジニアリング)を使用し、予熱時間約10分~1時間、約5~20ml/minの噴霧乾燥速度、70~150 の噴射温度、ロータリーノズルガン30~60ヘルツの条件で噴霧するかまたは、流動層噴霧器(Fluid-bed sprayer, Nero Aeromatic)を使用して溶液を約2~8ml/minの輸送速度と40~90 の噴霧温度条件下で噴霧して固形粉末を大量に得た。二方法で製造した固形粉末は、以下、実験例4と実験例5で比較した結果、粉末の性状、密度及び溶出率において大きな差を示さなかった。

40

【0074】

(実験例2)

混合法によるアセクロフェナック含有半固形製剤の製造実験

実施例で与えられた組成の脂肪酸、界面活性剤及び添加剤(代表的には抗酸化剤)の混合物に難溶性薬物を製粉してよく均等に混和した溶液を、減圧加温して溶解した高分子基剤(代表的にはPEG)または混合分散が可能な高分子基剤(代表的にはPVP、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、グリセリルモノステアレート、カルバマー(carbamer))または約4°Cの低温で溶解した高分子基剤(代表的にはポロクサマー)と再び均等によく混和した後、常温にして粘液状の半固形製剤を得た。

50

## 【0075】

## (実験例3)

共沈法(溶解乾燥法)によるアセクロフェナック含有固形粉末製剤の製造実験  
実施例で与えられた組成の薬物とオイル、脂肪酸、界面活性剤及び高分子基剤を含有する混合物を、溶媒のアセトンまたはエタノール混合溶媒5mlに溶解または分散して加温した後、少量の水を加え溶融した後、自然条件または約50℃の自然条件で乾燥した。得られた粉末を製粉した後、60メッシュを通過させ一定の大きさの固形粉末製剤を得た。

## 【0076】

## (実験例4)

製剤に含有するアセクロフェナックの含量実験

10

アセクロフェナックを含有する製剤をpH6.8のリン酸緩衝溶液を50%含んだエタノール溶液500mlで完全に溶融した(不溶水含有の場合は、10分間振湯)。15,000rpmで2分間遠心分離して膜フィルター(0.45 $\mu$ m)でろ過した後、試料1mlを採取して適当に希釈してHPLCを利用してアセクロフェナックを定量した。分析条件は、カラムはC18 ODS(150 $\times$ 4.6mm、5 $\mu$ m)、分析波長は282nm、移動相は、MeOH:0.02M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>=65:35溶液で、流速は1ml/minだった。試料注入量は20 $\mu$ lである。内部標準物質(エチルパラベン)との面積比でアセクロフェナックを定量した。

## 【0077】

## (実験例5)

製剤に含有するアセクロフェナックの溶出速度測定

20

一定含量のアセクロフェナック含有製剤を溶出試験法(大韓薬典第7改訂)によって溶出試験した。人工胃液は、pH1.4 $\pm$ 0.1のNaCl-HCl緩衝液を使用し、場合により0.3%の濃度のツイーン80を加えた後、使用した。人工腸液としてpH6.8 $\pm$ 0.1の0.02Mリン酸緩衝液を使用した。溶出法は、パドル(paddle)法を使用し、溶出液は500ml、攪拌速度50rpm、溶出温度37 $\pm$ 0.5℃で行なった。0、2、5、10、15、30、60、90分に試料0.5mlを取って同量の溶出液を加えた。試料は、15,000rpmで2分間遠心分離して膜フィルター(0.45 $\mu$ m)でろ過した後、HPLCを利用してアセクロフェナックを定量した。分析条件は、カラムはC18 ODS(150 $\times$ 4.6mm、5 $\mu$ m)、分析波長は282nm、移動相はMeOH:0.02Mリン酸緩衝液=65:35溶液で、流速は1ml/minだった。試料注入量は20 $\mu$ lである。内部標準物質(エチルパラベン)との面積比でアセクロフェナックを定量した。

30

## 【0078】

前記実施例により製造したアセクロフェナックを含有する固形粉末製剤に対して、実験例5により溶出実験を行なった。合わせて、実験例4で得られた薬物含量を100%にして溶出率を%で表記した。

## 【0079】

固形粉末製剤に含有するアセクロフェナックの人工胃液での溶出濃度( $\mu$ g/ml)及び溶出率(%)を測定した。その結果を表1ないし表3に各々示した。

## 【0080】

## 【表1】

表 1

アセクロフェナックを含有する固形粉末製剤の純粋人工胃液での溶出濃度( $\mu\text{g/ml}$ )及び溶出率(%)

時間(分) 製剤	15	30	45	60	90
アセクロフェナック	0.075 (0.04)	0.063 (0.03)	0.088 (0.05)	0.090 (0.05)	0.236 (0.12)
実施例 1 (噴霧乾燥法)	21.497 (9.43)	20.903 (9.16)	20.203 (8.86)	21.469 (9.45)	11.430 (5.00)
実施例 2 (噴霧乾燥法)	65.435 (36.81)	45.719 (25.72)	37.644 (21.18)	32.186 (18.11)	29.847 (16.79)
実施例 3 (噴霧乾燥法)	17.069 (9.87)	9.746 (5.64)	6.627 (3.83)	7.269 (4.20)	3.659 (2.12)
実施例 4 (噴霧乾燥法)	80.337 (40.17)	54.328 (27.16)	39.141 (19.57)	25.268 (12.63)	21.510 (10.76)
比較実施例 1 (エアタル市販製剤)	3.388 (1.69)	1.500 (0.75)	1.610 (0.81)	1.319 (0.66)	1.181 (0.59)
比較実施例 3 (噴霧乾燥法)	3.825 (1.91)	4.603 (2.30)	4.986 (2.49)	4.851 (2.43)	5.081 (2.54)
比較実施例 4 (噴霧乾燥法)	42.549 (21.27)	25.947 (12.97)	18.619 (9.31)	14.047 (7.02)	12.754 (6.38)
比較実施例 5 (噴霧乾燥法)	14.368 (7.93)	8.900 (4.92)	6.353 (3.51)	6.190 (3.42)	4.246 (2.34)
比較実施例 6 (噴霧乾燥法)	16.377 (8.52)	14.602 (7.60)	9.765 (5.08)	8.252 (4.29)	5.198 (2.70)

10

20

## 【0081】

人工胃液中にツイーン80が0.3%含有されない条件で、実施例により得られた固形粉末製剤は、アセクロフェナック純粋粉末や、比較実施例3、または市販製剤より溶出率が高いことが分かった。しかし、すべての製剤の場合、時間が経つにつれ薬物の析出現象が非常に急速に起きた。

30

## 【0082】

## 【表2】

表 2

ツイーン(Tween)80を0.3%含有する人工胃液でのアセクロフェナックを含有する固形粉末製剤の溶出濃度( $\mu\text{g/ml}$ )及び溶出率(%)

時間(分) 製剤	15	30	60	90	120
実施例 4 (噴霧乾燥法)	201.84 (100.9)	204.25 (102.1)	203.44 (101.7)	203.55 (101.7)	204.81 (102.4)
実施例 5 (噴霧乾燥法)	154.75 (77.3)	156.89 (78.4)	158.78 (79.3)	157.85 (78.93)	156.71 (78.3)
実施例 6 (噴霧乾燥法)	124.84 (62.4)	136.01 (68.0)	135.90 (67.9)	131.51 (65.7)	135.80 (67.9)

40

## 【0083】

実施例4は、ツイーン80を0.3%含有する人工胃液において溶出率が100%と非常に高く、析出現象が消え完全に溶出したことが分かった。したがって、溶出液組成が溶出率評価に重要であることが分かった。しかし、実施例5、実施例6のように固形粉末製剤中の薬物濃度が増加するにつれて溶出率は徐々に減少した。

50

【0084】

【表3】

表3

アセクロフェナックを含有する経口形製剤の純粋人工胃液での溶出濃度( $\mu\text{g/ml}$ )及び溶出率(%)

時間(分) 製剤	2	5	10	15	30	60	90	120
実施例 7 (噴霧乾燥法)	48.1 (24.0)	63.8 (31.9)	52.1 (26.0)	51.8 (25.9)	52.1 (26.0)	49.9 (24.9)	41.6 (20.8)	36.5 (18.2)
実施例 8 (噴霧乾燥法)	70.8 (35.4)	68.6 (34.3)	61.2 (30.6)	58.09 (29.0)	56.9 (28.4)	50.7 (25.3)	51.8 (25.9)	36.9 (18.4)
実施例 9 実施例 12~ 14 (噴霧乾燥法)	199.6 (99.7)	199.7 (99.8)	191.3 6 (65.6)	188.8 (94.4)	183.5 (91.7)	178.9 (89.4)	176.5 (88.2)	174.2 (87.1)
実施例 10 (噴霧乾燥法)	175.0 (87.5)	183.2 (91.5)	192.7 0 (96.3)	186.6 (93.34 )	182.3 (91.19 )	159.7 (79.89 )	174.4 (87.2)	165.4 (82.7)
実施例 11 (噴霧乾燥法)	145.9 (72.9)	172.2 (86.0)	193.6 2 (96.8)	192.9 (96.4)	201.9 (100.9 )	201.8 (100.9 )	201.2 (100.6 )	201.5 (100.8 )
実施例 16 (噴霧乾燥法)	88.3 (44.2)	117.3 (58.7)	121.7 (60.8)	126.6 (63.3)	128.1 (64.1)	131.7 (65.9)	136.6 (68.3)	136.6 (68.3)
実施例 17 (噴霧乾燥法)	146.5 (73.3)	154.4 (77.7)	155.8 (77.9)	159.0 (79.5)	162.0 (81.0)	160.5 (80.1)	162.2 (81.1)	161.5 (80.7)
実施例 18 (噴霧乾燥法)	133.7 (66.7)	136.5 (68.3)	136.6 (68.3)	137.7 (68.9)	142.6 (71.3)	145.7 (72.9)	143.7 (71.8)	143.1 (72.2)
実施例 25 (半固形法)	98.0 (49.0)	100.0 (50.0)	102.2 (61.1)	104.6 (52.3)	108.6 (54.3)	110.3 (55.2)	109.0 (54.5)	110.0 (55.0)
実施例 27 (半固形法)	108.8 (54.4)	109.0 (54.5)	110.0 (55.0)	112.5 (56.3)	114.0 (57.0)	115.0 (57.5)	116.2 (58.1)	116.0 (58.0)
実施例 30 (共沈法)	196.8 (98.4)	197.7 (98.8)	194.6 (97.3)	190.8 (95.4)	192.0 (96.0)	190.4 (95.2)	189.5 (94.8)	188.0 (94.0)

10

20

30

【0085】

溶出液の人工胃液にツイーン80が含有されていないにもかかわらず高分子基剤に界面活性剤、オレイン酸、脂肪酸または脂肪酸アルコール等を添加して噴霧乾燥法により製造した実施例9~14の場合、固形粉末製剤は、ほとんど100%に近い高い溶出率を示した。また、安定化剤として添加した抗酸化剤のブチル化ヒドロキシトルエンは、溶出率にまったく影響を与えなかった。一方、PVPと異なる種類の高分子である(エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)を使用して噴霧乾燥法により製造した実施例16~18の場合、溶出率は全て実施例9、実施例12~14に比べて低いが、市販製剤やアセクロフェナック粉末に比べて優秀な溶出率を示した。

40

【0086】

一方、実施例25、27により多様な高分子基剤を使用して製造した粘液性半固形製剤溶出結果は、噴霧乾燥法、共沈法により製造した固形粉末製剤に比べて低い傾向を示したが、やはり市販製剤やアセクロフェナック粉末に比べて優秀な溶出率を示し、追って剤形変更に使用できることが分かった。

【0087】

合わせて、共沈法により製造した固形粉末の実施例30の場合、粘液性半固形法により製造した製剤、市販製剤またはアセクロフェナック粉末に比べて非常に高い溶出率を示し、噴霧乾燥法により製造した固形粉末とほとんど類似な溶出率を示すことが分かった。

50

## 【0088】

(実験例6)

アセクロフェナック製剤と市販製剤のネズミでの血中濃度様相比較実験

国立保健院から購入した250~310gの実験用オスのハツカネズミ(Sprague-Dawley系)を約1~2週間適応させた後、実験に使用した。実験前日から絶食させたネズミをエーテルで麻酔して左側大腿動脈をカニューレーション(cannulation)して、50IU/mlのヘパリンを満たした注射器が連結されている管を挿入した。約2時間が過ぎネズミが麻酔から覚めたら、本発明のアセクロフェナック含有固形粉末製剤懸濁液または市販製剤懸濁液を経口用ソンド(sonde)を使用してアセクロフェナック20mg/kgの用量を投与し、0、15、30、45、60、90、120、180、240分に左側大腿動脈から血液を採取して3500rpmで10分間遠心分離した後、血漿を分離して分析前まで-20℃で保管した。血中内のアセクロフェナックは、HPLCを利用して定量した。まず、血液300μlをマイクロチューブに入れ、内部標準物質溶液50μlとアセトニトリル600μlを加えた後、2分間ボルテキシング(vortexing)した。15,000rpmで2分間遠心分離した後、上澄液を別に分離した後、60μlの量をHPLCに注入した。分析条件は、カラムはC18 ODS(150×4.6mm、5μm)、分析波長は282nm、移動相はMeOH:0.02Mリン酸緩衝液=65:35溶液で、流速は1ml/min、試料注入量は20μlだった。内部標準物質(エチルパラベン)との面積比でアセクロフェナックを定量した。

10

## 【0089】

ネズミでのアセクロフェナック含有経口形製剤または市販製剤の経口投与後の時間による血中濃度を比較して、その結果を表4に示した。

20

## 【0090】

【表4】

表4

ネズミでのアセクロフェナック含有経口形製剤または市販製剤の経口投与後の時間による血中濃度(μg/ml)

製剤 \ 時間(分)	15	30	45	60	90	120	180
実施例 4 (噴霧乾燥法)	4.178	4.501	3.787	2.467	1.057	0.528	0.121
実施例 9 (噴霧乾燥法)	8.231	3.978	2.920	1.715	0.869	0.664	0.405
実施例 11 (噴霧乾燥法)	2.567	3.044	2.388	1.528	0.803	0.469	0.313
実施例 22 (半固形法)	3.671	4.211	3.242	1.528	0.752	0.475	0.148
実施例 30 (共沈法)	8.523	4.201	2.910	1.567	0.656	0.469	0.101
比較実施例 2 (粉末化された市販製剤)	5.973	3.268	1.815	1.120	0.448	0.242	0

30

## 【0091】

噴霧乾燥法によって製造した実施例9や共沈法により製造した実施例30の場合、アセクロフェナックの血中濃度は、市販製剤や他の実施例に比べて飛び抜けて高いことが分かった。しかし、実施例11は溶出率が高いにもかかわらず実施例9に比べて顕著な生体利用率の改善を示さなかった。一方、粘液状半固形製剤に製造した実施例22の場合、類似な血中濃度を示したが噴霧乾燥法で製造した実施例9または共沈法に比べて生体利用率は、若干低い粉末化した市販製剤との比較実施例に比べて顕著に高い生体利用率を示した。

40

## 【0092】

(実験例7)

アセクロフェナック製剤と市販製剤のヒトにおける血中濃度様相比較実験

20~40歳の健康な6名の成人男子に空腹状態でアセクロフェナック製剤を水300mlと一緒に経口投与した。腕に血液採取用カテーテルを設置して、0、0.5、1、1.5、2、3、5、8、12

50

時間に10mlずつバキュテイナー(vacutainer)に採血して血液凝固を防止するためにヘパリンを投与した。3時間目に簡単な飲料を提供して5時間目にのり巻き(キムパップ)を提供した。8時間目に飲料を提供し10時間目に夕食(ビビンバ)を提供した。実験途中に一切の個人行動を許諾せず、読書、思索及び睡眠等簡単な行動以外は許諾しなかった。また、一切のアルコール性及びカフェイン性飲料は、禁止した。血液は、3500rpmで10分間遠心分離した後、血清分離管で血漿を分離した後、分析前まで-20 で保管した。血中内のアセクロフェナックは、HPLCを利用して定量した。まず、血液300 $\mu$ lをマイクロチューブに入れ内部標準物質溶液50 $\mu$ lとCH<sub>3</sub>CN 600 $\mu$ lを加えた後、2分間ボルテキシング(vortexing)した。15,000rpmで2分間遠心分離した後、上澄液を別に分離した後、60 $\mu$ lの量をHPLCに注入した。分析条件は、カラムはC18 ODS(150 $\times$ 4.6mm、5 $\mu$ m)、分析波長は282nm、移動相はMeOH:0.02Mリン酸緩衝液=65:35溶液で、流速は1ml/min、試料注入量は20 $\mu$ lだった。内部標準物質(エチルパラベン)との面積比でアセクロフェナックを定量した。

10

## 【0093】

ヒトでのアセクロフェナック70mg含有カプセル製剤及び100mgの市販製剤をヒトで経口投与後、時間による血中濃度( $\mu$ g/ml)様相を比較して、その結果を表5に示した。

## 【0094】

## 【表5】

表5

ヒトでのアセクロフェナック70mg含有カプセル製剤及び100mgの市販製剤をヒトに経口投与後、時間による血中濃度( $\mu$ g/ml)様相比較。

20

時間(分)	30	60	90	120	180	300	480	720
製剤								
実施例 9	1.387	8.003	6.938	4.989	1.985	0.596	0.297	0.179
比較実施例 1 (エアタル市販錠剤)	2.098	4.858	7.991	5.746	2.231	0.949	0.426	0.328

## 【0095】

血中濃度結果から求めた薬物動態学的変数は、各々下の表6のとおりで、アセクロフェナック70mg含有カプセル製剤及び100mgの市販製剤が生物学的同等性試験範囲である $\pm$ 20%に該当することが分かった。

30

## 【0096】

## 【表6】

表6

薬物動態学的変数の比較

	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/ml)	T <sub>max</sub> (時間)	AUC ( $\mu$ g.min/ml)
実施例 9	9.05 $\pm$ 1.74	1.25 $\pm$ 0.42	17.77 $\pm$ 4.05
比較実施例 1 (エアタル市販錠剤)	9.10 $\pm$ 1.64	1.21 $\pm$ 0.46	18.85 $\pm$ 4.31

40

## 【0097】

## (実験例8)

アセクロフェナックを含有するカプセルの安定性実験

実施例14により製造したカプセル(70mgのアセクロフェナックを含有)をプラスチックビンに乾燥剤と共にに入れてしっかりと蓋をした。他の付加的な装置はしなかった。カプセルが置かれたプラスチックビンに40/75%の湿度条件下で開始日、一ヶ月後、四ヶ月後、六ヶ月後のカプセル中アセクロフェナックの含量は、実験例4、溶出実験は実験例5と同じ方法で行なって安定性を評価した。

## 【0098】

表7は、実施例14により製造したカプセル(70mgのアセクロフェナックを含有)の保存後含

50

量変化を示す。表7から分かるように、薬物の含量を検査した結果、実施例で与えられた製剤の安定性が良いことが分かった。

【0099】

【表7】

表7

安定性実験条件後カプセル製剤中アセクロフェナックの含量変化

時間(日)	0日後	1ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
含量(%)	100.6	100.5	100.8	98.4

【0100】

合わせて、実施例14により製造したカプセル(70mgのアセクロフェナックを含有)の保存後溶出率変化を測定し、その結果を表8に示した。

【0101】

【表8】

表8

アセクロフェナックを含有するカプセル製剤の安定性実験後溶出率変化(%)

保存期間(日) 時間(分)	0日後	1ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
0	0	0	0	0
2	0	0	0	0
5	0.32	0.55	0.17	0.35
10	1.39	6.05	1.44	3.92
15	10.13	20.47	3.56	16.41
30	73.38	84.37	62.46	76.41
60	82.23	85.96	84.33	81.45
90	78.16	75.10	79.87	81.30
120	69.74	74.09	72.66	74.77

【0102】

表8から分かるように、溶出においても製造直後の固形粉末製剤と大きな変化は見られなかった。したがって、実施例14により製造したアセクロフェナックを含有する固形カプセル製剤の安定性が優れていること意味する。初期の放出様相の変化は、空カプセル自体の崩解時間が少しずつ異なるためであり、中にある粉末製剤の影響ではない。したがって、本発明で製造した製剤は、市販製剤と類似な血中濃度様相を見せ、製剤学的観点から市販製剤を代替できることが分かった。

【0103】

#### 産業上利用可能性

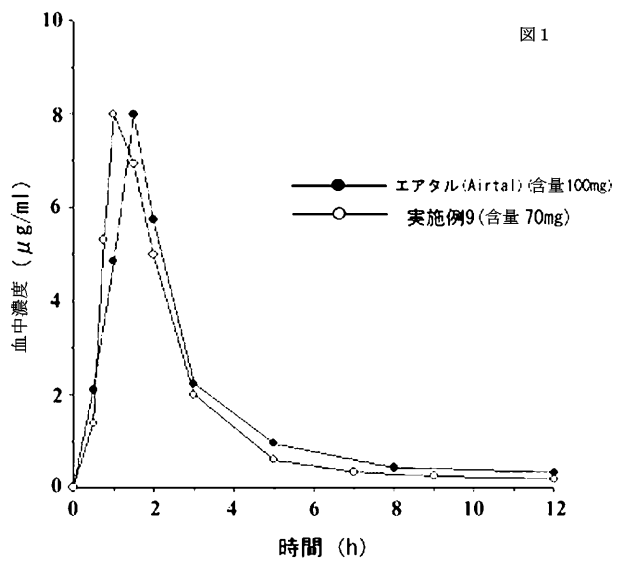
以上、詳しく見たように、本発明の製剤は、難溶性薬物の胃腸管での溶解度、即ち、溶出を向上させ生体利用率を増加させるだけではなく、胃腸管で迅速に崩解分散して溶解するだけではなく、胃腸障害を最小化して既存製剤より投与用量を顕著に減少させられる長所を持っている。

【図面の簡単な説明】

【0104】

【図1】アセクロフェナック70mgを含有する本発明のカプセル製剤及び100mgのアセクロフェナックを含有する市販製剤(エアタル(Airtal)大熊製薬、韓国)を経口投与後の時間による血中濃度を比較したグラフである。

【 図 1 】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
16 January 2003 (16.01.2003)

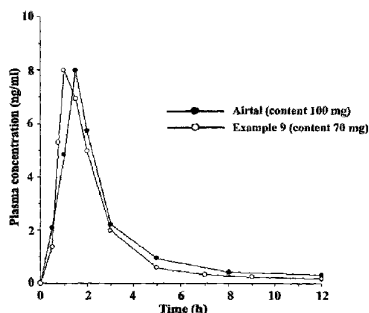
PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/004060 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 47/30
- (21) International Application Number: PCT/KR02/01210
- (22) International Filing Date: 25 June 2002 (25.06.2002)
- (25) Filing Language: Korean
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 2001/39587 3 July 2001 (03.07.2001) KR
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARM TECH RESEARCH, INC. [KR/KR]; 314 College of Pharmacy, Kangwon National University, 191-1 Ibyeja 2-dong, 200-701 Chuncheon, Kangwon-do (KR).
- (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): KIM, Tae-Wan [KR/KR]; 1-204 Bongseul Apt., 542-3 Hoopyung-dong, 200-959 Chuncheon, Kangwon-do (KR).
- (74) Agent: LEE, Won-Hee; 8th Fl., Sung-ji Heights II, 642-16 Yoksam-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-080 (KR).
- (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOSITIONS AND PREPARATION METHODS FOR BIOAVAILABLE ORAL ACEFENAC/OPFENAC DOSAGE FORMS



(57) Abstract: There are provided compositions and preparation methods for bioavailable oral acefenac dosage forms. More particularly, the compositions containing water-insoluble acefenac, a polymeric base selected from the group consisting of polyvinyl, methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxy methyl cellulose, glyceryl monostearate, carboxy, and poloxamer, and surfactants. The compositions of the present invention can be formulated into compressed particles, granules, tablets, capsules or even semisolid preparations, which significantly increase the bioavailability due to the improvement of dissolution of the drug in gastrointestinal tract, and reduce the manufacturing cost by simple process.

WO 03/004060 A1

**WO 03/004060 A1** 

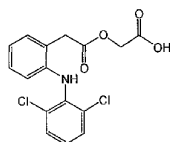
(BF, BJ, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NL, SN, TD, TG). *For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

**Published:**  
— with international search report



WO 03/004060

PCT/KR02/01210



5

However, when being administered to the human body, a poorly water-soluble aceclofenac has a low solubility and dissolution rate in digestive fluid and its absorption is delayed, thereby lowering its bioavailability. Thus, there have been various attempts to enhance solubility and dissolution rate of poorly water-soluble drugs containing aceclofenac.

Pat. No. WO 90/06746 discloses a dehydrated oil-in-distilled water emulsion prepared by dehydrating an oil-in-distilled water emulsion comprising a fat-soluble drug, an emulsifier, water-soluble carbohydrate and distilled water. However, this patent is concerned about a fat-soluble drug, does not describe whether aceclofenac is applied to this method or not. In addition, because of containing distilled water in an amount of 20- 29wt%, thus not achieving complete dehydration, the dehydrated oil-in-distilled water emulsion composition is problematic in stability during storage.

JP H08-157362A discloses a fat-soluble material-containing powder preparation, which is prepared by

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

emulsifying a fat-soluble compound in an aqueous solution containing a water-soluble polymeric substance and then spraying the resulting emulsion solution. However, in this method, excessive distilled water is used and there is no  
5 mention of its application to aceclofenac.

Pat. No. WO 00/00179, which is disclosed by the present inventors, provides a solid dispersed preparation for poorly distilled water-soluble drugs, which is prepared by dissolving or dispersing the poorly water-soluble drugs  
10 in an oil, a fatty acid or a mixture thereof, mixing the solution or dispersion in a water-soluble polymeric base, and drying the mixture. Herein, disclosed are various poorly water-soluble drugs including aceclofenac and lovastatin, and polyethylene glycol (PEG) and  
15 polyvinylpyrrolidone (PVP) as examples of the water-soluble polymeric base. In an example of this invention, there is provided a solid dispersed preparation containing aceclofenac, using only PEG among the water-soluble polymeric base. Its solubility and dissolution does not  
20 improve definitely in the solid dispersed preparation containing aceclofenac. Moreover, there is no mention of efficacy and stability of a pharmaceutical preparation prepared by using PVP.

Leading to the present invention, the intensive and  
25 thorough research into various compositions capable of

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

improving dissolution of aceclofenac and thus increasing its bioavailability, conducted by the present inventors, resulted in the finding that dissolution ability and bioavailability of aceclofenac is improved, when a new  
5 pharmaceutical preparation for oral administration is comprised of poorly water-soluble aceclofenac, a polymeric base selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose,  
10 glycerolmonostearate, carbamer, and poloxamer, and surfactant. Moreover it is disclosed that a solid powder preparation prepared by using PVP among the polymeric bases, pharmaceutically further processed solid preparations such as compressed particles, granules, tablets or capsules, and  
15 semisolid preparations capable of being filled into soft capsules is effective of the pharmaceutical preparation of the present invention.

#### Disclosure of The Invention

20 It is therefore an object of the present invention to provide a pharmaceutical preparation containing aceclofenac for oral administration, which improves dissolution of aceclofenac in the gastrointestinal tract and increases its bioavailability, thus diminishes the administered amount.

25 It is another object of the present invention to

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

provide a pharmaceutical preparation for oral administration, comprising aceclofenac, a polymeric base, and a surfactant.

It is a further object of the present invention to provide a pharmaceutical preparation containing aceclofenac  
5 for oral administration, increasing its dissolution rate and bioavailability in the gastrointestinal tract through use of PVP as a polymeric base for aceclofenac.

It is a still further object of the present invention to provide a method of preparing such a pharmaceutical  
10 preparation.

#### **Brief Description of The Drawings**

Fig. 1 is a graph in which concentration of aceclofenac in blood is plotted against time after oral  
15 administration of a capsule preparation containing 70 mg of aceclofenac according to the present invention and a commercially available preparation (Airtal, Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd, Korea) containing 100 mg of aceclofenac.

20

#### **Best Mode for Carrying Out the Invention**

To achieve the above objects, in accordance with the present invention, there is provided a pharmaceutical preparation for oral administration, comprising poorly  
25 water-soluble aceclofenac, a polymeric base selected from

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

the group consisting of polyvinylpyrrolidone,  
methylcellulose, ethylcellulose,  
hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose,  
glycerolmonostearate, carbamer, and poloxamer, and a  
5 surfactant. More particularly, the present invention is  
related to solid preparations for oral administration, which  
is prepared by spray-drying or coprecipitating (dissolve-  
drying) solution containing aceclofenac, a polymeric base  
selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone,  
10 methylcellulose, ethylcellulose,  
hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose,  
glycerolmonostearate, carbamer, and poloxamer, and a  
surfactant. Also, the present invention is related to a  
viscous semisolid preparations prepared by simply mixing and  
15 then milling the mixture comprising aceclofenac, a polymeric  
base selected from the group consisting of  
polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, ethylcellulose,  
hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose,  
glycerolmonostearate, carbamer, and poloxamer, and a  
20 surfactant.

The polymeric base useful for pharmaceutical  
preparation of the present invention is selected from the  
group consisting of polyvinylpyrrolidone, methylcellulose,  
ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose,  
25 carboxymethylcellulose, glycerolmonostearate, carbamer, and

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

poloxamer, and most preferably, polyvinylpyrrolidone (PVP). PVP, which is also called kollidon, plasdone, or povidone, is a synthetic polymer composed of linear 1-vinyl-2-pyrrolidinone, having various average molecular weights ranging from 2,500 to 3,000,000. PVP is generally used as a pharmaceutical additive, functioning as a binder, a coating base, a dissolution-increasing base, a disintegrant or an emulsifier, and especially, serves to disperse or stabilize drugs or increase their viscosity in semi-solid preparations. PVP is water-insoluble and does not have a definite melting point, but it is soft at temperatures over 150 °C. Such a poorly water-soluble drug is typically formulated into a solid dispersed preparation prepared by dissolving the drug in an organic solvent and then dispersing, thus increasing its solubility and dissolution rate.

The surfactant useful for the pharmaceutical preparation of the present invention, which has polar and non-polar groups, has a hydrophilic, lipophilic or hydrophilic-lipophilic balanced nature. Hydrophilic-lipophilic balanced nature is represented to HLB, which is used as a principle criterion in selection of various surfactants. The surfactant functions to lower surface tension between distilled water and oil, and thus is typically used as an emulsifier, a surface adsorbent, a wetting agent and a dispersing agent, as well as an

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

auxiliary dissolving agent when being present at a concentration higher than critical micelle concentration (CMC), thereby being widely utilized in increasing solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs.

5 Examples of the surfactant useful in the present invention include, but are not limited to, sodium lauryl sulfate and its derivatives, poloxamer and its derivatives, medium chain triglyceride (MCT), labrasol, transcucol, labrafil, labrafac, polysorbates, which are exemplified as polyoxyethylene

10 sorbitan monolaurate (Tween 20), polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (Tween 40) and polyoxyethylene sorbitan monostearate (Tween 60), polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80), sorbitan esters, which are exemplified as sorbitan monolaurate (Span 20), sorbitan monopalmitate (Span

15 40), sorbitan monostearate (Span 60), sorbitan monooleate (Span 80), sorbitan trilaurate (Span 25), sorbitan trioleate (Span 85) and sorbitan tristearate (Span 65), cremophor, PEG-60 hydrogenated castor oil, PEG-40 hydrogenated castor oil, sodium lauryl glutamate, and disodium

20 cocoamphodiacetate. Preferred surfactants are anionic surfactants, such as sodium lauryl sulfate and its derivatives, nonionic surfactants, such as Tween 20, 40, 60 or 80, and sorbitan esters, such as Span 20, 40, 60, 80, 25, 85 or 65, and sodium lauryl sulfate and Tween 80 are most

25 preferable.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

The pharmaceutical preparation for oral administration according to the present invention further includes a water-soluble polymeric bases, which are exemplified as gelatin, gums, carbohydrates, cellulose and its derivatives, polyethylene oxide and its derivatives, polyvinyl alcohol, polyacrylic acid and its derivatives such as carbamer, poloxamer, polymethylacrylate, and inorganic compounds. Also, the pharmaceutical preparation for oral administration according to the present invention further includes other polymeric bases capable of forming semi-solid preparation such as typical ointments or suppositories, which are exemplified as glycerylmonostearate, cacao butter, laurin, whitepsol and a hydrophilic ointment base or absorbant ointment base, and the water-soluble polymeric bases which are exemplified as gelatin, gums, carbohydrates, cellulose and its derivatives such as sodium carboxymethyl cellulose or hydroxypromethyl cellulose, polyethylene oxide and its derivates, polyvinyl alcohol, polyacrylic acid and its derivatives such as carbamer, polymethacrylates and poloxamer. The polymeric bases are contained in semi-solid preparations.

In addition, the pharmaceutical preparation for oral administration according to the present invention further includes various substances, which is used pharmaceutically, within an amount not negatively affecting efficacy thereof.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

Examples of the substances useful in the present invention include fatty acid or fatty acid alcohol which enhances a dissolution and bioavailability of aceclofenac by increasing its solubility and absorption in the gastrointestinal  
5 through dispersion and emulsion with distilled water upon being orally administered, oil which assists dissolution or dispersion of aceclofenac and is used as an emulsifier, an antioxidant which prevents oxidation of the oral preparation, a disintegrant which assists faster release of drugs, a  
10 lubricant which improves molding grade, and a foaming agent which enhances foaming of pharmaceutical preparations.

Examples of fatty acid or fatty acid alcohol useful in the pharmaceutical preparation according to the present invention include, but are not limited to, oleic acid,  
15 stearyl alcohol, myristic acid, linoleic acid or lauric acid, capric acid, caprylic acid, and caproic acid. Oleic acid is more preferable.

Examples of oil useful in the pharmaceutical preparation according to the present invention include, but  
20 are not limited to, caprylic/capric triglyceride,  $\alpha$ -bisabolol, tocopheryl acetate, liposome, phospholipid such as phosphatidylcholine, di-c12-13 alkyl malate, coco-caprylate/caprate, cetyl octanoate, hydrogenated castor oil, and other pharmaceutically acceptable oils.

25 Examples of the antioxidant useful in the

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

pharmaceutical preparation according to the present invention include, but are not limited to, butylated hydroxytoluene (BHT), sodium bisulfite,  $\alpha$ -tocopherol, vitamin C,  $\beta$ -carotin, ascorbylpamitate, tocopherol acetate, 5 fumaric acid, nalic acid, butylated hydroxyanisole, propyl gallate, and sodium ascorbate. Such antioxidants are contained in an amount of 0.0001-10 % to the amount of the pharmaceutical preparation.

Examples of the disintegrant useful in the 10 pharmaceutical preparation according to the present invention include, but are not limited to, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate (Primojel), microcrystalline cellulose (Avicel), crospovidone (Polyplasdone), other commercially available PVP, low-substituted 15 hydroxypropylcellulose, alginic acid, calcium salts and sodium salts of carboxy methyl cellulose (CMC), colloidal silicon dioxide, guar gum, magnesium aluminum silicate, methylcellulose, powdered cellulose, starch, and sodium alginate. The disintegrant, added to solid powder 20 preparation for oral administration, can be added in formulating preparations such as compressed particles, granules, tablets and capsules.

Examples of the lubricant, which improves reformation of preparation, useful in the pharmaceutical preparation 25 according to the present invention include, but are not

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

limited to, magnesium stearate or amorphous fumed silica (Cab-O-sil), talc, and other pharmaceutically used lubricants.

Examples of the foaming agent useful in the pharmaceutical preparation according to the present invention include, but are not limited to,  $\text{NaHCO}_3$  and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Composition of aceclofenac, the polymeric base (PVP as a representative example) and the surfactant contained in the pharmaceutical preparation according to the present invention is controlled by its preparation method. For example, when being prepared using the spray-drying or coprecipitation, the oral preparation contains aceclofenac in an amount of 56-84 parts by weight, the polymeric base in an amount of 112-168 parts by weight, and the surfactant in an amount of 56-168 parts by weight. More preferably, especially when being prepared using the dissolve-drying, the pharmaceutical composition contains aceclofenac in amounts of 56-84 parts by weight, the polymeric base in an amount of 112-168 parts by weight, the polymeric base in an amount of 112-308 parts by weight, sodium lauryl sulfate in an amount of 56 to 84 parts by weight, Tween 80 in an amount of 15 to 20 parts by weight, fatty acid or fatty acid alcohol (preferably, oleic acid) in an amount of 15 to 20 parts by weight, and the antioxidant (preferably, butylated hydroxytoluene) in an amount of 0.15 to 0.20 parts by weigh.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

When being orally administered, the pharmaceutical preparation for oral administration according to the present invention has increased its bioavailability 2-4 times higher than a commercially available preparation (Airtal, Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd, Korea). That is, the pharmaceutical preparation, which contains small amount (30-80 mg) of aceclofenac, has efficacy corresponding to that of the conventional preparation (Airtal) containing 100 mg of aceclofenac. Content of aceclofenac contained in the pharmaceutical preparation for oral administration may be selected in a proper amount, taking consideration of economy and stability, preferably 30-150 mg (once per day, for controlled release), preferably 30-80 mg, and even more preferably 40-70 mg.

When being prepared using the spray-drying or coprecipitation, the pharmaceutical preparation according to the present invention has excellent dissolution ability and bioavailability, which is achieved by dissolving aceclofenac, the polymeric base (for example, PVP) and the surfactant in a hydrophilic solution or a mixture of a hydrophilic solvent and distilled water, and then spray-drying or dissolve-drying the resulting solution. The term "hydrophilic solvent", as used herein, refers to a solvent mixed with distilled water, and the term "hydrophilic solution" refers to the solution prepared by dissolving

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

solute in hydrophilic solvent. The hydrophilic solvent is exemplified as acetone, ethanol, tetrahydrofuran, propanol and butanol, but is not limited to these and should be suitably selected, considering ability to dissolve solutes and toxicity to human body. Preferably, hydrophilic solvent is a mixture of acetone, ethanol and distilled water in a volume ratio of 0.52:0.52:0.251, and more preferably, 1:1:0.5. The mixture of acetone, ethanol and distilled water is used in an amount of 10-100 ml per 1g drug, preferably, 1,530 ml upon using the spray-drying, and 26 ml upon using the coprecipitation, and in the present invention, for convenience, 25 ml and 5 ml upon using the spray-drying and coprecipitation, respectively.

The solution containing aceclofenac, PVP and the surfactant can be formulated into solid power by performing a drying process common in the art. For example, solid powder can be acquired by using a spray drier and a fluidized-sprayer, which is common in the art, in spray-drying, or drying naturally after vaporizing or heating to about 50 °C in coprecipitation. The resultant solid powder may be ground and then formulated into compressed particles, pellets, granules or tablets, or mixed with the lubricant and then filled into capsules.

In addition, the pharmaceutical preparation according to the present invention can be prepared by melted-mixing

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

or simple-mixing. In this case, a viscous semi-solid preparation contains aceclofenac in an amount of 56-84 parts by weight, a polymeric base (for example, PVP) in an amount of 10-168 parts by weight, and a surfactant in an amount of 56-168 parts by weight. Preferably, the pharmaceutical preparation according to the present invention contains aceclofenac in an amount of 56-84 parts by weight, the polymeric base (for example, PVP) in an amount of 10-168 parts by weight, sodium lauryl sulfate in an amount of 56-84 parts by weight, Tween 80 in an amount of 50-160 parts by weight, fatty acid or fatty acid alcohol (preferably, oleic acid) in an amount of 50-160 parts by weight, and the antioxidant (preferably, butylated hydroxytoluene) in an amount of 1.5-2.0 parts by weight.

Preparation of the viscous semi-solid preparation containing aceclofenac, a polymeric base (for example, PVP) and a surfactant may be accomplished through the typical method of preparing ointments or suppositories, self-microemulsion or self-emulsion, and the resultant viscous semi-solid preparation can be filled into the soft capsule.

The pharmaceutical preparation according to the present invention may be provided into various forms including compressed particles, granules, tablets, and capsules. For example, the solid powder obtained by using

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

the spray-drying or coprecipitation can be formulated into compressed particles, granules, tablets, and capsules, using a pharmaceutical method well known to those of ordinary skill in the art. For example, the solid powder  
5 preparation obtained by spray-drying or coprecipitation may be mixed with the lubricant and the disintegrant, which are pharmaceutically acceptable, and then tableted to give a tablet. Also, the solid power preparation obtained by spray-drying or coprecipitation may be filled  
10 into capsules after being mixed with the lubricant. Also a viscous semisolid preparation may be filled into capsules, preferably, soft capsules.

In accordance with an example of the present invention, the pharmaceutical preparation for oral  
15 administration according to the present invention, containing aceclofenac, the polymeric base (for example, PVP), the surfactant (for example, sodium lauryl sulfate or Tween 80), and fatty acid or fatty acid alcohol (for example, oleic acid) shows improvements in its dissolution  
20 rate and bioavailabilty in artificial gastric juice, which are higher than that of aceclofenac powder and the commercially available preparation. In addition, the pharmaceutical preparation has significantly improved its dissolution rate and, when being administered in rat and  
25 human. Moreover, upon including additionally fatty acid or

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

fatty acid alcohol, oil, the antioxidant, the disintegrant, and/or the foaming agent, the pharmaceutical preparation shows a greater increase in its dissolution rate and bioavailability.

5       The present invention will be explained in more detail with reference to the following examples. However, the following examples are provided only to illustrate the present invention, and the present invention is not limited to them. Therefore, it will be apparent to one skilled in  
10 the art that various changes and modifications can be made therein without departing from the spirit and scope thereof.

**<EXAMPLE 1>**

1 g of aceclofenac was dissolved in 20 ml of a mixture  
15 of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 1 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 0.2 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved until being transparent. The resultant  
20 reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

**<EXAMPLE 2>**

25       1 g of aceclofenac was dissolved in 20 ml of a mixture

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 1 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a transparent solution. 2 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

## 10 &lt;EXAMPLE 3&gt;

1 g of aceclofenac was dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 1 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 4 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

20

## &lt;EXAMPLE 4&gt;

1 g of aceclofenac and 0.25 g of Tween 80 were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 1 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 2 g of

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

**<EXAMPLE 5>**

1.5 g of aceclofenac and 0.25 g of Tween 80 were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 1 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 2 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

**20 <EXAMPLE 6>**

2g of aceclofenac and 0.25 g of Tween 80 were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 1 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 2 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

**<EXAMPLE 7>**

1g of aceclofenac and 0.25 g of Tween 80 were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 1 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 1 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

**<EXAMPLE 8>**

1g of aceclofenac and 0.25 g of Tween 80 were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 2 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 1 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

5

**<EXAMPLE 9>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80 and 0.25 g of oleic acid were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 2 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 1 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

10

15

**<EXAMPLE 10>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of oleic acid and 0.25 g of PEG 60 hydrogenated castor oil (Nikkol HCO-60) were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 2 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 1 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely

20

25

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

5

**<EXAMPLE 11>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of oleic acid, and 0.25 g of glyceryl stearate/PEG 100 stearate (Arlacel 165) were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 2 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 1 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

**<EXAMPLE 12>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of oleic acid and 0.025 mg of butylated hydroxytoluene were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 2 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 1 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

**<EXAMPLE 13>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of oleic acid and 0.25 mg of butylated hydroxytoluene were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 2 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 1 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

**20 <EXAMPLE 14>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of oleic acid and 2.5 mg of butylated hydroxytoluene were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 2 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 1 g of

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

**<EXAMPLE 15>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of medium-chain triglyceride (MCT) and 2.5 mg of butylated hydroxytoluene were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 2 g of PVP was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 1 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

20

**<EXAMPLE 16>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of oleic acid and 2.5 mg of butylated hydroxytoluene were dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 2 g of ethylcellulose was then added.

25

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

thereto and completely dissolved, giving a clear solution.  
1 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution,  
together with 5 ml distilled water, and completely dissolved  
to give a clear solution. The resultant reaction mixture  
5 was sprayed and then dried to produce a solid powder  
preparation using a procedure as will be described in  
Experimental Example 1, below.

**<EXAMPLE 17>**

10 1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of oleic  
acid and 2.5 mg of butylated hydroxytoluene were dissolved  
in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume  
ratio of 1:1, and 2 g of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)  
was then added thereto and completely dissolved, giving a  
15 clear solution. 1 g of sodium lauryl sulfate was added to  
the solution, together with 5 ml distilled water, and  
completely dissolved to give a clear solution. The  
resultant reaction mixture was sprayed and then dried to  
produce a solid powder preparation using a procedure as will  
20 be described in Experimental Example 1, below.

**<EXAMPLE 18>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of oleic  
acid and 2.5 mg of butylated hydroxytoluene were dissolved  
25 in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

ratio of 1:1, and 2 g of methylcellulose was then added thereto and completely dissolved, giving a clear solution. 1 g of sodium lauryl sulfate was added to the solution, together with 5 ml distilled water, and completely dissolved to give a clear solution. The resultant reaction mixture was sprayed and then dried to produce a solid powder preparation using a procedure as will be described in Experimental Example 1, below.

## 10 &lt;EXAMPLE 19&gt;

Colloidal silicon dioxide (Cab-O-Sil) 2% or magnesium stearate 2%, functioning as a lubricant, was homogeneously mixed with the solid powder prepared in Examples 1 to 18, and an amount corresponding to 70 mg of a drug, aceclofenac, was filled into an empty hard-gelatin capsule, producing solid capsules.

## &lt;EXAMPLE 20&gt;

Microcrystalline cellulose (Avicel) 10% as a disintegrant and magnesium stearate 2% as a lubricant were homogeneously mixed with the solid powder prepared in Examples 1 to 18, and an amount corresponding to 70 mg of the drug, 325 mg, was tableted on a rotary press machine (12 stations, Korea Hydraulic Machinery Co., Ltd, Korea), producing tablets.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

**<EXAMPLE 21>**

Tablets prepared in Example 20 were ground and then sieved using a 40-60 mesh to produce microgranules with a uniform size. An amount corresponding to 70 mg of the drug  
5 was filled into an empty hard-gelatin capsule, producing solid capsules.

**<EXAMPLE 22>**

1g of aceclofenac, 2 g of Tween 80, 2 g of oleic acid,  
10 25 mg of butylated hydroxytoluene and 1 g of sodium lauryl sulfate were milled and well mixed, and 0.5 g of PVP was then added thereto and homogeneously mixed. A viscous semi-solid preparation was prepared according to the same method as will be described in Experimental Example 2, below.

15

**<EXAMPLE 23>**

1g of aceclofenac, 2 g of Tween 80, 2 g of oleic acid,  
25 mg of butylated hydroxytoluene and 1 g of sodium lauryl sulfate were milled and well mixed, and 0.5 g of  
20 hydroxypropylmethylcellulose was then added thereto and homogeneously mixed. A viscous semi-solid preparation was prepared according to the same method as will be described in Experimental Example 2, below.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

**<EXAMPLE 24>**

1g of aceclofenac, 2 g of Tween 80, 2 g of oleic acid, 25 mg of butylated hydroxytoluene and 1 g of sodium lauryl sulfate were milled and well mixed, and 0.5 g of sodium carboxymethylcellulose was then added thereto and homogeneously mixed. A viscous semi-solid preparation was prepared according to the same method as will be described in Experimental Example 2, below.

10 **<EXAMPLE 25>**

1g of aceclofenac, 2 g of Tween 80, 2 g of oleic acid, 25 mg of butylated hydroxytoluene and 1 g of sodium lauryl sulfate were milled and well mixed, and 0.25 g of glycerylmonostearate was then added thereto and homogeneously mixed. A viscous semi-solid preparation was prepared according to the same method as will be described in Experimental Example 2, below.

**<EXAMPLE 26>**

20 1g of aceclofenac, 2 g of Tween 80, 2 g of oleic acid, 25 mg of butylated hydroxytoluene and 1 g of sodium lauryl sulfate were milled and well mixed, and 0.25 g of carbamer was then added thereto and homogeneously mixed. A viscous semi-solid preparation was prepared according to the same method as will be described in Experimental Example 2, below.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

**<EXAMPLE 27>**

1g of aceclofenac, 2 g of Tween 80, 2 g of oleic acid, 25 mg of butylated hydroxytoluene and 1 g of sodium lauryl sulfate were milled and well mixed, and 2.0 g of poloxamer 5 melted at about 4 °C was then slowly added thereto and homogeneously mixed. A viscous semi-solid preparation was prepared according to the same method as will be described in Experimental Example 2, below.

10 **<EXAMPLE 28>**

Viscous semi-solid preparations prepared in Examples 22 to 27 were filled into soft capsules in an amount corresponding to 70 mg of the drug, producing semi-solid capsules.

15

**<EXAMPLE 29>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of oleic acid, 1 g of sodium lauryl sulfate and 2 g of PVP were dissolved in 5 ml of a mixture of acetone and ethanol in a 20 volume ratio of 1:1, along with 1.25 ml distilled water, heating at about 50 °C. Using the mixture, solid powder was prepared according to the same method as will be described in Experimental Example 3, below.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

**<EXAMPLE 30>**

1g of aceclofenac, 0.25 g of Tween 80, 0.25 g of oleic acid, 1 g of sodium lauryl sulfate, 2.5 mg of butylated hydroxytoluene and 2 g of PVP were dissolved in 5 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, along with 1.25 ml distilled water, heating at about 50 °C. Using the mixture, solid powder was prepared according to the same method as will be described in Experimental Example 3, below.

10

**<EXAMPLE 31>**

Solid powder preparations prepared in Examples 29 and 30 were homogeneously mixed with 2 % colloidal silicon dioxide (Cab-O-Sil) or magnesium stearate, functioning as a lubricant, and an amount corresponding to 70 mg of the drug was filled into an empty hard-gelatin capsule, producing solid capsules.

**<EXAMPLE 32>**

Solid powder preparations prepared in Examples 29 and 30 were homogeneously mixed with 10 % microcrystalline cellulose (Avicel) as a disintegrant and 2 % magnesium stearate as a lubricant, and an amount containing 70 mg of the drug, 325 mg, was tableted on a rotary press machine (12 stations, Korea Hydraulic Machinery Co., Ltd, Korea),

25

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

producing tablets.

**<EXAMPLE 33>**

Tablets prepared in Example 32 were ground and then  
5 sieved using a 40-60 mesh to produce microgranules with a  
uniform size. An amount corresponding to 70 mg of the drug  
was filled into an empty hard-gelatin capsule, producing  
solid capsules.

10 **<EXAMPLE 34>**

1g of aceclofenac, 2 g of Tween 80, 2 g of oleic acid,  
25 mg of butylated hydroxytoluene and 1 g of sodium lauryl  
sulfate were milled and well mixed, and 1 g of polyethylene  
glycol 6000 melted at about 60-80 °C under a reduced  
15 pressure and heating condition was then added thereto and  
homogeneously mixed, following by cooling to room  
temperature. A viscous semi-solid preparation was prepared  
according to the same method as will be described in  
Experimental Example 3, below.

20

**<COMPARATIVE EXAMPLE 1>: Airtal as a commercially available  
tablet**

Airtal containing 100 mg of aceclofenac, which is  
commercially available in a tablet form, was used as a  
25 comparative sample.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

**<COMPARATIVE EXAMPLE 2>: Powdered Airtal as a commercially available tablet**

Airtal containing 100 mg of aceclofenac was finely  
5 ground and then prepared to a solid powder preparation.

**<COMPARATIVE EXAMPLE 3>: A solid powder preparation prepared by the spray-drying, comprising a drug and PVP**

1g of aceclofenac was dissolved in 25 ml of a mixture  
10 of acetone, ethanol and water in a volume ratio of 1:1:0.5,  
and 1 g of PVP was then added thereto and completely  
dissolved until being transparent. The resultant solution  
was spray-dried according to the same method as will be  
described in Experimental Example 1, below, producing a  
15 solid powder preparation.

**<COMPARATIVE EXAMPLE 4>: A solid powder preparation prepared by the spray-drying, comprising a drug and a surfactant**

1g of aceclofenac was dissolved in 20 ml of a mixture  
20 of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 0.5 g  
of sodium lauryl sulfate was added thereto, along with 5 ml  
distilled water, and completely dissolved until being  
transparent. The resultant solution was spray-dried  
according to the same method as will be described in  
25 Experimental Example 1, below, producing a solid powder

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

preparation.

**<COMPARATIVE EXAMPLE 5>: A solid powder preparation prepared by the spray-drying, comprising a drug and a surfactant**

5 1g of aceclofenac was dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 1 g of sodium lauryl sulfate was added thereto, along with 5 ml distilled water, and completely dissolved until being transparent. The resultant solution was spray-dried  
10 according to the same method as will be described in Experimental Example 1, below, producing a solid powder preparation.

**<COMPARATIVE EXAMPLE 6>: A solid powder preparation prepared by the spray-drying, comprising a drug and a surfactant**

15 1g of aceclofenac was dissolved in 20 ml of a mixture of acetone and ethanol in a volume ratio of 1:1, and 2 g of sodium lauryl sulfate was added thereto, along with 5 ml distilled water, and completely dissolved until being  
20 transparent. The resultant solution was spray dried according to the same method as will be described in Experimental Example 1, below, producing a solid powder preparation.

**<EXPERIMENTAL EXAMPLE 1>: Preparation of solid powder**

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

**preparation containing aceclofenac by the spray-drying**

The mixture containing aceclofenac, oil, fatty acid and the surfactant, composed in the above Examples, was dissolved or dispersed in 25 ml of a distilled water, acetone, or a solvent mixture of acetone and ethanol. The mixture was sprayed, using a spray-drier (Me Hyun Engineering Co., Ltd, Korea) under the conditions of preheating time of about 10 min to 1 hr, spray-drying rate of about 5-20 ml/min, spraying temperature of 70-150 °C, and rotary nozzle gun of 30-60 Hertz, or using a fluid-bed sprayer (Nero Aeromatic) under the conditions of transport rate of 2-8 ml/min and spray temperature of 40-90 °C, producing a large quantity of solid powder. The solid powder prepared using the two sprayers does not show the difference in terms of formulation, density and dissolution rate, as will be demonstrated in Experimental Examples 4 and 5, below.

**<EXPERIMENTAL EXAMPLE 2>: Preparation of semi-solid****preparation containing aceclofenac by a mixing**

The mixture containing aceclofenac, fatty acid, the surfactant and the additive (for example, antioxidant), composed in the Examples was milled and homogeneously mixed. The mixture was again homogeneously mixed with a polymeric base (for example, PEG) melted under reduced pressure and

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

heating, a polymeric base (for example, PVP, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, glycerylmonostearate, and carbamer) capable of being dispersed in a mixed state, or a polymeric base (for example, poloxamer) melted at about 4 °C, then formulated at room temperature to produce a viscous semi-solid preparation.

**<EXPERIMENTAL EXAMPLE 3>: Preparation of solid powder preparation containing aceclofenac by the coprecipitation (dissolve-drying)**

The mixture containing aceclofenac, oil, fatty acid, the surfactant and the polymeric base, composed in the above Example was dissolved or dispersed in 5 ml of acetone or a mixture of acetone and ethanol. After being heated and then supplemented with small amount of distilled water, the mixture was dried naturally or at about 50 °C. The resultant powder was milled and sieved using a 60 mesh to obtain solid powder having a uniform size.

**<EXPERIMENTAL EXAMPLE 4>: Measurement of content of aceclofenac contained in the pharmaceutical preparation**

The pharmaceutical preparation containing aceclofenac was completely dissolved in 500 ml of an ethanol solution containing phosphate buffer (pH 6.8) at a volume ratio of 50 %, where a preparation further containing substances of

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

low solubility was shaken for 10 min. The resultant solution was centrifuged at 15,000 rpm for 2 min, and then filtered with a 0.45  $\mu\text{m}$  membrane filter. After properly diluting 1 ml of the filtered solution, sample was used in  
5 quantification of aceclofenac, using HPLC. In a analysis of aceclofenac, a column was C18 ODS column (4.6x150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), an absorbance was at a wave length of 282 nm, a mobile phase was a mixture of MeOH:0.02 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (65:35), a flow rate was 1 ml/min. 20  $\mu\text{l}$  of sample was injected. Quantification of  
10 aceclofenac was accomplished with width ratio of aceclofenac and internal standard (Ethyl paraben).

**<EXPERIMENTAL EXAMPLE 5>: Measurement of dissolution rate of aceclofenac contained in the pharmaceutical preparation**

15 Dissolution rate of aceclofenac contained in the pharmaceutical preparation was analyzed according to the dissolution test method disclosed in a guidebook "Korea Pharmacopeia (7<sup>th</sup> revision)". A NaCl-HCl buffer solution (pH 1.4 $\pm$ 0.1) was used as artificial gastric juice, supplemented  
20 with Tween 80 in a volume ratio of 0.3 % according to intended use. 0.02 M phosphate-buffered solution (pH 6.8 $\pm$ 0.1) was used as an artificial intestinal juice. Dissolution was performed according to the paddle method at a stirring rate of 50 rpm and a dissolution temperature of  
25 37 $\pm$ 0.5  $^\circ\text{C}$ , using 500 ml of dissolution solution. 0.5 ml

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

samples were collected at 0, 2, 5, 10, 15, 30, 60, and 90 min, at which point the test solution was supplemented with an equivalent amount of dissolution solution. The collected sample was centrifuged at 15,000 rpm for 2 min and filtered using a 0.45  $\mu\text{m}$  membrane filter. Quantification of aceclofenac was accomplished by using HPLC. In analyzing the dissolution rate of aceclofenac, column was C18 ODS column (4.6x150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), absorbance was a wave length of 282 nm, a mobile phase was a mixture of MeOH:0.02 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (65:35), and a flow rate was 1 ml/min. 20  $\mu\text{l}$  of sample was injected. Quantification of aceclofenac was accomplished with width ratio of aceclofenac and internal standard (Ethyl paraben). Dissolution rate (%) of aceclofenac contained in the solid powder preparations, prepared in example, was measured according to Experimental 5. Content of aceclofenac obtained in Experimental Example 4 was used as 100 % and dissolution rate of aceclofenac contained in the solid powder preparations prepared in example was given as a percentage. Dissolution concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) and dissolution rate(%) of aceclofenac contained in solid powder preparation in artificial gastric juice were measured, the results are given in Tables 1 to 3, below,

TABLE 1

25 Dissolution concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) and dissolution rate (%)

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

of aceclofenac contained in the solid powder preparations in  
the pure artificial gastric juice

Time(min) preparation	15	30	45	60	90
Acceclofenac	0.075 (0.04)	0.063 (0.03)	0.088 (0.05)	0.090 (0.05)	0.236 (0.12)
Example 1 (spray-drying)	21.497 (9.43)	20.903 (9.16)	20.203 (8.86)	21.469 (9.45)	11.430 (5.00)
Example 2 (spray-drying)	65.435 (36.81)	45.719 (25.72)	37.644 (21.18)	32.186 (18.11)	29.847 (16.79)
Example 3 (spray-drying)	17.069 (9.87)	9.746 (5.64)	6.627 (3.83)	7.269 (4.20)	3.659 (2.12)
Example 4 (spray-drying)	80.337 (40.17)	54.328 (27.16)	39.141 (19.57)	25.268 (12.63)	21.510 (10.76)
Comparative example 1 (spray-drying)	3.388 (1.69)	1.500 (0.75)	1.610 (0.81)	1.319 (0.66)	1.181 (0.59)
Comparative example 3 (spray-drying)	3.825 (1.91)	4.603 (2.30)	4.996 (2.49)	4.851 (2.43)	5.081 (2.54)
Comparative example 4 (spray-drying)	42.549 (21.27)	25.947 (12.97)	18.619 (9.31)	14.047 (7.02)	12.754 (6.38)
Comparative example 5 (spray-drying)	14.368 (7.93)	8.900 (4.92)	6.353 (3.51)	6.190 (3.42)	4.246 (2.34)
Comparative example 6 (spray-drying)	16.377 (8.52)	14.602 (7.60)	9.765 (5.08)	8.252 (4.29)	5.196 (2.70)

In the artificial gastric juice not containing 0.3 %  
5 of Tween 80, the solid powder preparations prepared in  
Examples were found to have dissolution rates higher than  
that of aceclofenac powder, the solid powder prepared in  
Comparative Example 3 or the commercially available  
preparation, while all pharmaceutical preparations showed a  
10 sharp decrease in dissolution rate with the lapse of time.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

TABLE 2

Dissolution concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) and dissolution rate (%) of aceclofenac contained in the solid powder preparations in the artificial gastric juice containing 0.3 % of Tween 80

Time (min)	15	30	60	90	120
Preparation					
Example 4 (spray-drying)	201.84 (100.90)	204.25 (102.10)	203.44 (101.77)	203.55 (101.7)	204.81 (102.4)
Example 5 (spray-drying)	154.75 (77.3)	156.89 (78.4)	158.78 (79.3)	157.85 (78.93)	156.71 (78.3)
Example 6 (spray-drying)	124.84 (62.4)	136.01 (68.0)	135.90 (67.9)	131.51 (65.7)	135.80 (67.9)

5

The solid powder prepared in Example 4 showed a very high dissolution rate of nearly 100 % with no appearance of deposits, indicating that the composition of a dissolution solution is important for evaluating dissolution rate.

10 However, as the result of the solid powder preparation obtained from Example 5 and 6, as the concentration of the drug increases, dissolution rate of the aceclofenac decreases slightly

15 TABLE 3

Dissolution concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) and dissolution rate (%) of aceclofenac contained in the pharmaceutical preparations for oral administration in pure the artificial gastric juice

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

Time (min)	2	5	10	15	30	60	90	120
Preparation								
Example 7 (spray-drying)	48.1 (24.0)	63.8 (31.9)	52.1 (26.0)	51.8 (25.9)	52.1 (26.0)	49.9 (24.9)	41.6 (20.8)	36.5 (18.2)
Example 8 (spray-drying)	70.8 (35.4)	68.6 (34.3)	61.2 (30.6)	58.09 (29.0)	56.9 (28.4)	50.7 (25.3)	51.8 (25.9)	36.9 (18.4)
Example 9	199.6 (99.7)	199.7 (99.8)	191.36 (65.6)	188.8 (94.4)	183.5 (91.7)	178.9 (89.4)	176.5 (88.2)	174.2 (87.1)
Example 12-14 (spray-drying)								
Example 10 (spray-drying)	175.0 (87.5)	183.2 (91.5)	192.70 (96.3)	186.6 (93.3)	182.3 (91.1)	159.7 (79.8)	174.4 (87.2)	165.4 (82.7)
Example 11 (spray-drying)	145.9 (72.9)	172.2 (86.0)	193.62 (96.8)	192.9 (96.4)	201.9 (100.9)	201.8 (100.9)	201.2 (100.6)	201.5 (100.8)
Example 16 (spray-drying)	88.3 (44.2)	117.3 (58.7)	121.7 (60.8)	126.6 (63.3)	128.1 (64.1)	131.7 (65.9)	136.6 (68.3)	136.6 (68.3)
Example 17 (spray-drying)	146.5 (73.3)	154.4 (77.7)	155.8 (77.9)	159.0 (79.5)	162.0 (81.0)	160.5 (80.1)	162.2 (81.1)	161.5 (80.7)
Example 18 (spray-drying)	133.7 (66.7)	136.5 (68.3)	136.6 (68.3)	137.7 (68.9)	142.6 (71.3)	145.7 (72.9)	143.7 (71.8)	143.1 (72.2)
Example 25 (semi-solid)	98.0 (49.0)	100.0 (50.0)	102.2 (61.1)	104.6 (52.3)	108.6 (54.3)	110.3 (55.2)	109.0 (54.5)	110.0 (55.0)
Example 27 (semi-solid)	108.8 (54.4)	109.0 (54.5)	110.0 (55.0)	112.5 (56.3)	114.0 (57.0)	115.0 (57.5)	116.2 (58.1)	116.0 (58.0)
Example 30 (coprecipit)	195.8 (98.4)	197.7 (98.8)	194.6 (97.3)	190.8 (95.4)	192.0 (96.0)	190.4 (95.2)	189.5 (94.8)	188.0 (94.0)

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

ation									
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Even in the artificial gastric juice not containing 0.3 % of Tween 80, the solid powder preparation prepared in Examples 9 to 14, which were prepared by adding the surfactant, oleic acid, fatty acid or fatty acid alcohol, etc. to the polymeric base and using the spray-drying, showed a very high dissolution rate of nearly 100 %. Also, the antioxidant butylated hydroxytoluene, serving as a stabilizer, does not negatively affect the dissolution rate.

On the other hand, the preparations prepared in Examples 16 to 18, which were prepared using FVP and other polymeric bases (ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, and methylcellulose) according to the spray-drying, showed lower dissolution rate than the preparations prepared in Examples 9, 12-14, but higher dissolution rates than the aceclofenac powder and the commercially available preparation.

On the other hand, the viscous semi-solid preparations prepared in Examples 25 and 27 using a variety of polymeric bases were found to have dissolution rate lower than the solid powder preparation prepared by the spray-drying or coprecipitation, whereas higher dissolution rates than the aceclofenac powder and the commercially available preparation, thus allowing various formulations of the pharmaceutical preparation.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

In addition, the solid powder prepared in Example 30 according to the coprecipitation showed a dissolution rate much higher than the viscous semi-solid preparations, the commercially available preparation and aceclofenac powder, while having a dissolution rate similar to the solid powders prepared by the spray-drying.

**<EXPERIMENTAL EXAMPLE 6>: Concentration of aceclofenac contained in mouse blood in case of aceclofenac preparation and commercially available preparation**

After male white mice (Sprague-Dawley) having body weights of 250-310 g, purchased from Korea National Institute of Health, were adjusted to a new environment for about 1-2 weeks, it was used in experimental example. Mice were not fed for one day before the experiment and anesthetized with ether, and cannulation to its left femur artery was performed to inject a tube connected to a syringe containing 50 IU/ml heparin. When mice come out from the anesthesia after about 2 hours, a suspension of the solid powder preparation according to the present invention or the commercially available preparation was administered to mice using a sonde for oral administration in an amount of 20 mg aceclofenac per kg, and blood was then collected from left femur artery at 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, and 240 min after administration. The collected blood was centrifuged

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

at 3500 rpm for 10 min, and the blood plasma was isolated and stored at -20 °C until analysis. Concentration of aceclofenac in blood was determined by HPLC analysis. 300  $\mu$ l of blood was put into a microtube, and 50  $\mu$ l of a solution containing an internal standard substance and 600  $\mu$ l of acetonitrile were then added to the tube. The mixture was vortexed for 2 min and then centrifuged at 15,000 rpm for 2 min. The supernant was isolated and 60  $\mu$ l of the supernant was injected to HPLC. In analyzing the dissolution rate of aceclofenac, a column was C18 ODS column (4.6x150 mm, 5  $\mu$ m), an absorbance was a wave length of 282 nm, a mobile phase was a mixture of MeOH:0.02 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (65:35), and a flow rate was 1 ml/min, content of injected sample was 20  $\mu$ l. Quantification of aceclofenac was accomplished with width ratio of aceclofenac and internal standard(Ethyl paraben). Plasma concentration of aceclofenac contained in the oral preparation according to the present invention and the commercially available preparation was measured, and the results are shown in Table 4, below.

20

TABLE 4

Plasma concentration ( $\mu$ g/ml) of aceclofenac in mice in case of aceclofenac preparation and commercially available preparation according to the time after oral administration

Time(min)	15	30	45	60	90	120	180

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

Preparation							
Example4 (spray-drying)	4.178	4.501	3.787	2.467	1.057	0.528	0.121
Example9 (spray-drying)	8.231	3.978	2.920	1.715	0.869	0.664	0.405
Example11 (spray-drying)	2.567	3.044	2.388	1.528	0.803	0.469	0.313
Example22 (semi-solid)	3.671	4.211	3.242	1.528	0.752	0.475	0.148
Example30 (coprecipitation)	8.523	4.201	2.910	1.567	0.656	0.469	0.101
Comparative example2 (commercially available)	5.973	3.288	1.815	1.120	0.448	0.242	0

When the oral preparation prepared in Example 9 according to the spray-drying or in Example 30 according to coprecipitation respectively, was administered to mice, it was found that concentration of aceclofenac in mice blood is much higher than that of the commercially available preparation or the other oral preparations of the present invention. However, despite having excellent dissolution ability, the oral preparation prepared in Example 11 showed lower bioavailability than the preparation prepared in Example 9. On the other hand, in the case of the viscous semi-solid preparation prepared in Example 22, it was observed that its bioavailability was slightly lower than that of the preparation prepared in Example 9, while much

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

higher than that of the aceclofenac powder.

**<EXPERIMENTAL EXAMPLE 7>: Plasma concentration of  
aceclofenac contained in human in case of aceclofenac  
5 preparation and commercially available preparation**

The pharmaceutical preparation containing aceclofenac  
was administered to 6 healthy fasted human adult males aged  
20-40, together with 300 ml water. 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5,  
8, and 12 hr after the administration, 10 ml blood was  
10 collected from their arms using catheters, and put into  
vacutainer tubes, followed by addition of heparin to prevent  
blood clotting. The volunteers were allowed to take small  
drinks after 3 hr and Gimbap, rice roll with seaweed that is  
kind of Korean food, after 10 hr. 8 hr and 10 hr after the  
15 administration, drinks and a bowl of boiled rice mixed with  
some vegetables were supplied to them, respectively. During  
the experiment, drinking of alcoholic beverages or caffeine  
was prohibited, and activity was limited to reading and  
sleeping. The collected blood was centrifuged at 3500 rpm  
20 for 10 min, and the isolated blood plasma using iron-free  
tubes was stored at -20 °C until analysis. To determine  
concentration of aceclofenac in human blood, HPLC was  
carried out as follows. 300 µl of blood was put into a  
microtube, and 50 µl of an internal standard substance and  
25 600 µl of acetonitrile were then added to the tube, followed

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

by vortexing for 2 min and then centrifuging at 15,000 rpm for 2 min. 60  $\mu$ l of the supernatant was applied to HPLC. . In analyzing the dissolution rate of aceclofenac, column was C18 ODS column (4.6x150 mm, 5  $\mu$ m), absorbance was a wave length of 282 nm, a mobile phase was a mixture of MeOH:0.02 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (65:35), and a flow rate was 1 ml/min, content of injected sample was 20  $\mu$ l. Quantification of aceclofenac was accomplished with width ratio of aceclofenac and internal standard(Ethyl paraben).

10 After the capsule preparation containing 70 mg of aceclofenac and the commercially available preparation containing 100 mg of aceclofenac were orally administered, plasma concentration of aceclofenac in human was investigated according to time, and the results are shown in  
15 Table 5, below.

TABLE 5

Plasma concentration ( $\mu$ g/ml) of aceclofenac in human according to the time after the capsule preparation  
20 containing 70 mg of aceclofenac and the commercially available preparation containing 100 mg of aceclofenac were orally administered

Time(min)	30	60	90	120	180	300	480	720
preparation								

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

Example 9	1.387	8.003	6.938	4.985	1.985	0.596	0.297	0.179
Comparative example 1 (Airtal)	2.098	4.858	7.991	5.746	2.231	0.949	0.426	0.329

Pharmacokinetic parameters obtained from concentration of aceclofenac are given in Table 6, below. A biological equivalence was observed in a range of  $\pm 20\%$ , in case of the capsule preparation containing 70 mg of aceclofenac and the commercially available one containing 100 mg of aceclofenac.

TABLE 6

10 Comparison between pharmacokinetic parameters

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ (hour)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ )
Example 9	$9.05 \pm 1.74$	$1.25 \pm 0.42$	$17.77 \pm 4.05$
Comparative example 1 (Airtal)	$9.10 \pm 1.64$	$1.21 \pm 0.46$	$18.85 \pm 4.31$

**<EXPERIMENTAL EXAMPLE 8>: Test for stability of the capsule preparation containing aceclofenac**

The capsule prepared in Example 14, which contains 70 mg of aceclofenac, was put into a plastic bottle along with a drying agent, and then covered with a cap, without other auxiliary apparatuses. The bottle was left at 40 °C under 75 % humidity. To estimate stability of aceclofenac, on the starting point, and after 1, 4, and 6 months, contents of

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

aceclofenac in the capsule and dissolution rates were investigated according to the same method as in Examples 4 and 5, respectively.

Content of aceclofenac in the capsule containing 70 mg of aceclofenac when being prepared in Example 14 was investigated, and the result is given Table 7, below. As shown in Table 7, the capsule preparation was found to have excellent stability.

10 TABLE 7

Change in content of aceclofenac in the capsule preparation according to time

Time(day)	0 day	1 month	4 month	6 month
Content(%)	100.6	100.5	100.8	98.4

After the storage in the plastic bottle, dissolution rate of aceclofenac contained in the capsule preparation prepared in example 14 was analyzed, and the results are given in Table 8, below.

TABLE 8

20 Change(%) in dissolution rate of aceclofenac in the capsule preparation according to time

Storage(day)	0 day	1 month	4 month	6 month
Time(min)	0	0	0	0

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

2	0	0	0	0
5	0.32	0.55	0.17	0.35
10	1.39	6.05	1.44	3.92
15	10.13	20.47	3.56	16.41
30	73.38	84.37	62.46	76.41
60	82.23	85.96	84.33	81.45
90	78.16	75.10	79.87	81.30
120	69.74	74.09	72.66	74.77

As shown in Table 8, no large change in dissolution rate of aceclofenac in the capsule preparation was found according to the time after storage at 40 °C under 75 %

5 humidity, demonstrating that the aceclofenac-containing solid capsule prepared in Example 14 is highly stable. Slightly changed dissolution pattern at early stages was originated from the different disruption times of capsules themselves, not influence of powdered ingredients. Since

10 aceclofenac level in blood is similar to that of the commercially available preparation, the pharmaceutical preparation for oral administration according to the present invention can be used instead of the conventional preparations containing aceclofenac.

15

#### Industrial Applicability

As described hereinbefore, the oral preparation according to the present invention has excellent solubility in gastrointestinal tract, thereby improving

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

dissolution rate and thus bioavailability, as well as rapid dispersion and dissolution properties in gastrointestinal tract. In addition, when being orally administered in an amount much smaller than the conventional preparations, 5 the oral preparation according to the present invention is therapeutically effective, thus minimizing gastrointestinal disorders.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

## WHAT IS CLAIMED IS

1. A pharmaceutical preparation for oral administration, comprising aceclofenac, a polymeric base,  
5 and a surfactant.
2. A pharmaceutical preparation for oral administration, comprising aceclofenac, a polymeric base selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone,  
10 methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, glycerolmonostearate, carbamer and poloxamer, and a surfactant.
- 15 3. The pharmaceutical preparation according to claim 1, wherein the preparation is formulated into solid powder, compressed particles, granules or tablets, capsules, or semisolid form.
- 20 4. The pharmaceutical preparation according to claim 1, wherein the preparation is prepared by spray-drying or dissolve-drying (coprecipitating) a solution containing aceclofenac, a polymeric base and a surfactant.
- 25 5. The pharmaceutical preparation according to claim

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

2, further comprising one or more polymeric bases selected from the group consisting of polyethylene glycol, gelatin, gums, carbohydrates, celluloses and its derivatives, polyethylene oxide and its derivatives, polyvinyl alcohol, 5 polyacrylic acid and its derivatives, polymethacrylic acid and its derivatives, poloxamer, inorganic compounds, other polymeric bases including cacao butter, laurin, whitepsol used in semi-solid preparation, a hydrophilic ointment bases and absorbant ointment bases.

10

6. The pharmaceutical preparation according to claim 2, wherein the polymeric base is FVP.

7. The pharmaceutical preparation according to claim 1, 15 wherein the surfactant is selected from the group consisting of sodium lauryl sulfate and its derivatives, poloxamer and its derivatives, labrafil, labrafac, polysorbates, sorbitan esters, cremophor, medium chain triacylglyceride (MCT), PEG-60 hydrogenated castor oil, 20 PEG-40 hydrogenated castor oil, sodium lauryl glutamate, disodium cocoamphodiacetate, and mixtures thereof.

8. The pharmaceutical preparation according to claim 7, wherein the surfactant is selected from the group 25 consisting of sodium lauryl sulfate and its derivatives,

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

polysorbates, sorbitan esters, and mixtures thereof.

9. The pharmaceutical preparation according to claim 7,  
wherein the surfactant is selected from the group  
5 consisting of sodium lauryl sulfate, Tween 20, Tween 40,  
Tween 60, Tween 80, and mixtures thereof.

10. The pharmaceutical preparation according to claim  
1, further comprising one or more selected from the group  
10 consisting of fatty acid or fatty acid alcohol, oil, an  
antioxidant, a disintegrant and a foaming agent.

11. The pharmaceutical preparation according to claim  
10, wherein the fatty acid or fatty acid alcohol is  
15 selected from the group consisting of oleic acid, stearyl  
alcohol, myristic acid, linoleic acid, lauric acid, capric  
acid, caprylic acid, caproic acid, and mixtures thereof.

12. The pharmaceutical preparation according to claim  
20 11, wherein the fatty acid or fatty acid alcohol is oleic  
acid.

13. The pharmaceutical preparation according to claim  
10, wherein the oil is selected from the group consisting of  
25 caprylic/capric triglyceride,  $\alpha$ -bisabolol, tocopheryl

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

acetate, liposome, phospholipid including phosphatidylcholine, di-c12-13 alkyl malate, cococaprylate/caprate, cetyl octanoate, and hydrogenated castor oil.

5

14. The pharmaceutical preparation according to claim 10, wherein the antioxidant is selected from the group consisting of butylated hydroxytoluene, sodium bisulfite,  $\alpha$ -tocopherol, vitamin C,  $\beta$ -carotin, ascoylpamitate, 10 tocopherol acetate, fumaric acid, nalic acid, butylated hydroxyanisole, propyl gallate, and sodium ascorbate.

15. The pharmaceutical preparation according to claim 10, wherein the disintegrant is selected from the group 15 consisting of croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, crospovidone, low-substituted hydroxypropylcellulose, alginic acid, calcium salt and sodium salt of carboxy methyl cellulose, colloidal silicon dioxide, guar gum, magnesium aluminum silicate, 20 methycellulose, powdered cellulose, starch, and sodium alginate.

16. The pharmaceutical preparation according to claim 10, wherein the foaming agent is selected from the group 25 consisting of  $\text{NaHCO}_3$  and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

17. The pharmaceutical preparation according to claim  
1, wherein the composition comprises aceclofenac in an  
amount of 56 to 84 parts by weight, the polymeric base (for  
5 example, PVP) in an amount of 112 to 168 parts by weight,  
and the surfactant in an amount of 56 to 168 parts by  
weight.

18. The pharmaceutical preparation according to claim  
10 1, wherein the composition comprises aceclofenac in an  
amount of 56 to 84 parts by weight, the polymeric base  
(preferably, PVP) in an amount of 112 to 168 parts by  
weight, sodium lauryl sulfate in an amount of 56 to 84  
parts by weight, Tween 80 in an amount of 15 to 20 parts by  
15 weight, fatty acid or fatty acid alcohol in an amount of 15  
to 20 parts by weight, and the antioxidant in an amount of  
0.15 to 0.20 parts by weight.

19. The pharmaceutical preparation according to claim  
20 1, wherein the composition comprises 30 to 150 mg of  
aceclofenac.

20. The pharmaceutical preparation according to claim  
19, wherein the composition comprises 30 to 80 mg of  
25 aceclofenac.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

21. The pharmaceutical preparation according to claim 20, wherein the composition is formulated into capsules containing 40 to 70 mg of aceclofenac.

5

22. The pharmaceutical preparation according to claim 1, wherein the composition is formulated into a pharmaceutical dosage form by dissolving aceclofenac, the polymeric base and the surfactant in a hydrophilic solvent or a mixture of the hydrophilic solvent and water, and then drying the solution.

10

23. The pharmaceutical preparation according to claim 22, wherein the hydrophilic solvent is selected from the group consisting of acetone, ethanol, and mixtures thereof.

15

24. The pharmaceutical preparation according to claim 1, wherein the composition is formulated into a pharmaceutical dosage form by dissolving aceclofenac, polyvinylpyrrolidone (PVP) and the surfactant in a hydrophilic solvent or a solution of the hydrophilic solvent mixed with water, drying the solution and grinding, and formulating into compressed particles, granules, capsules or tablets.

20  
25

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

25. The pharmaceutical preparation according to claim 24, wherein the hydrophilic solvent is selected from the group consisting of acetone, ethanol, and mixtures thereof.

5 26. A method of preparing a pharmaceutical preparation according to claim 1, comprising the steps of dissolving a mixture containing aceclofenac, a polymeric base selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, ethylcellulose,  
10 hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, glycerolmonostearate, carbamer and poloxamer, and a surfactant in a hydrophilic solvent or a solution of the hydrophilic solvent mixed with water, and obtaining a solid powder preparation by drying the solution.

15

27. The method according to claim 26, wherein the mixture further comprises one or more selected from the group consisting of fatty acid or fatty acid alcohol, oil, an antioxidant, a disintegrant and a foaming agent.

20

28. The method according to claim 26, wherein the hydrophilic solvent is selected from the group consisting of acetone, ethanol, and mixtures thereof.

25

29. The method according to claim 26, wherein the

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

method further comprises the step of grinding the solid powder preparation, and formulating into compressed particles, granules, capsules or tablets.

5           30. A method of preparing a semi-solid preparation for oral administration according to claim 1, comprising the steps of milling and well mixing a mixture of aceclofenac and a surfactant, adding a polymeric base selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, methylcellulose,  
10 ethylcellulose,                   hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, glycerolmonostearate, carbamer and poloxamer thereto, and formulating into a viscous form.

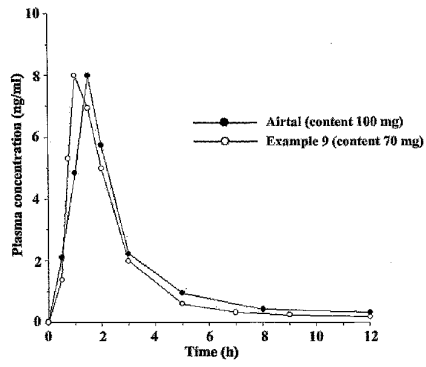
          31. The method according to claim 30, wherein the  
15 mixture further comprises fatty acid or fatty acid alcohol, and an antioxidant.

          32. The method according to claim 31, wherein the mixture contains aceclofenac in an amount of 56 to 84 parts  
20 by weight, a polymeric base in an amount of 10 to 168 parts by weight, sodium lauryl sulfate in an amount of 56 to 84 parts by weight, Tween 80 in an amount of 50 to 160 parts by weight, fatty acid or fatty acid alcohol in an amount of 50-160 parts by weight, and the antioxidant in an amount of  
25 1.5 to 2.0 parts by weight.

WO 03/004060

PCT/KR02/01210

1/1  
FIGURE  
FIG. 1



【手続補正書】

【提出日】平成15年1月29日(2003.1.29)

【手続補正1】

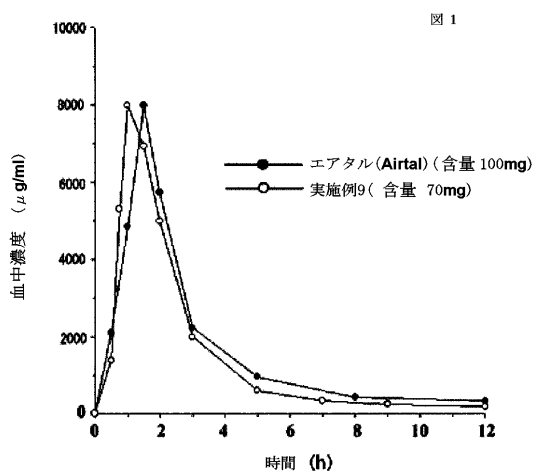
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図1】



## 【手続補正書】

【提出日】平成15年9月1日(2003.9.1)

## 【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】

(削除)

【請求項2】

(訂正)

アセクロフェナックと、高分子基剤としてのポリビニルピロリドン及び界面活性剤を含有する経口用製剤。

【請求項3】

(訂正)

前記製剤が、固形粉末、圧縮塊、顆粒、錠剤、カプセル剤または半固形であることを特徴とする、請求項2に記載の製剤。

【請求項4】

(訂正)

前記製剤が、アセクロフェナック、高分子基剤としてのポリビニルピロリドン及び界面活性剤を含む溶液を噴霧乾燥または溶解乾燥(共沈)させて得られることを特徴とする、請求項2に記載の製剤。

【請求項5】

(削除)

【請求項6】

(削除)

【請求項7】

(訂正)

前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム及びその誘導体、ポロクサマー及びその誘導体、ラブラフィル(labrafil)、ラブラファク(labrafac)、ポリソルベート、ソルビタンエステル、クレモフォア(cremophor)、中間鎖トリグリセリド(MCT)、PEG-60水素化キャスターオイル、PEG-40水素化キャスターオイル、ラウリルグルタミン酸ナトリウム、ココアンホジ酢酸ジナトリウム及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項2に記載の製剤。

【請求項8】

前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム及びその誘導体、ポリソルベート、ソルビタンエステル及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項7記載の製剤。

【請求項9】

前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ツイーン20、ツイーン40、ツイーン60、ツイーン80及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項7に記載の製剤。

【請求項10】

(訂正)

前記製剤が、脂肪酸または脂肪酸アルコール、オイル、抗酸化剤からなる群から選択された一つ以上をさらに含むことを特徴とする、請求項2に記載の製剤。

【請求項11】

前記脂肪酸または脂肪酸アルコールが、オレイン酸、ステアリルアルコール、ミリスチン酸、リノール酸、ラウリン酸、カプリン酸、カプリル酸、カブロン酸及びこれらの混合物

からなる群から選択されることを特徴とする、請求項10に記載の製剤。

【請求項12】

前記脂肪酸または脂肪酸アルコールが、オレイン酸であることを特徴とする、請求項11に記載の製剤。

【請求項13】

(削除)

【請求項14】

前記抗酸化剤が、ブチル化ヒドロキシトルエン、重亜硫酸ナトリウム、 $\alpha$ -トコフェロール、ビタミンC、 $\beta$ -カロチン、パルミチン酸アスコルビン、酢酸トコフェロール、フマル酸、ナリック酸(nallic acid)、ブチル化ヒドロキシアニゾール、没食子酸プロピル及びアスコルビン酸ナトリウムからなる群から選択されることを特徴とする、請求項10に記載の製剤。

【請求項15】

(削除)

【請求項16】

(削除)

【請求項17】

(訂正)

前記組成物が、アセクロフェナック56~84重量部、高分子基剤としてのポリビニルピロリドン(PVP)112~168重量部、界面活性剤56~168重量部を含有することを特徴とする、請求項2に記載の製剤。

【請求項18】

(訂正)

前記組成物が、アセクロフェナック56~84重量部、高分子基剤としてのポリビニルピロリドン(PVP)112~168重量部、ラウリル硫酸ナトリウム56~84重量部、ツイーン80 15~20重量部、脂肪酸または脂肪酸アルコール15~20重量部、酸化防止剤0.15~0.20重量部を含有することを特徴とする、請求項2に記載の製剤。

【請求項19】

(訂正)

前記組成物が、30~150mgのアセクロフェナックを含有することを特徴とする、請求項2に記載の製剤。

【請求項20】

(削除)

【請求項21】

(訂正)

前記組成物が、40~70mgのアセクロフェナックを含有するようにカプセル剤に製剤されることを特徴とする、請求項19に記載のカプセル製剤。

【請求項22】

(訂正)

前記組成物が、アセクロフェナック、高分子基剤としてのポリビニルピロリドン(PVP)及び界面活性剤を、親水性溶媒または親水性溶媒と水との混合物に溶解し、次いで溶液を乾燥することによって投与形態に製剤されることを特徴とする、請求項2に記載の製剤。

【請求項23】

前記親水性溶媒が、アセトン、エタノール及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項22に記載の製剤。

【請求項24】

(訂正)

前記組成物が、アセクロフェナック、高分子基剤としてのポリビニルピロリドン(PVP)及び界面活性剤を、親水性溶媒または水と混合した親水性溶媒の溶液に溶解し、溶液を乾燥し、これを粉砕して、さらに、圧縮塊、顆粒、カプセルまたは錠剤に製剤することによ

て、投与形態に製剤されることを特徴とする、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 2 5】

(削除)

【請求項 2 6】

(訂正)

アセクロフェナックと、高分子基剤としてのポリビニルピロリドン及び界面活性剤を含む混合物を親水性溶媒または水と混合した親水性溶媒の溶液に溶解し、溶液を乾燥して固形粉末製剤を得る工程を含む、請求項 2 に記載の製剤の製造方法。

【請求項 2 7】

(削除)

【請求項 2 8】

(削除)

【請求項 2 9】

(削除)

【請求項 3 0】

(訂正)

アセクロフェナック及び界面活性剤を含む混合物を製粉してよく混和し、これに高分子基剤としてのポリビニルピロリドン(PVP)を加え、粘液状に製剤する工程を含む、請求項 2 に記載の経口用半固形製剤の製造方法。

【請求項 3 1】



前記混合物が、脂肪酸または脂肪酸アルコール、および酸化防止剤をさらに含むことを特徴とする、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 3 2】

(訂正)

前記混合物が、アセクロフェナック 56～84重量部、高分子基剤としてのポリビニルピロリドン(PVP)10～168重量部、ラウリル硫酸ナトリウム 56～84重量部、ツイーン 80 50～160重量部、脂肪酸または脂肪酸アルコール 50～160重量部、酸化防止剤 1.5～2.0重量部を含有することを特徴とする、請求項 31 に記載の方法。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR02/01210
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC7 A61K 47/30 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC7 A61K, C07C  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) CA Online		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00-00179 (WON JIN BIOPHARMA CO., LTD.) 06. January 2000 (06. 01. 00), cited in the application. See entire document.	1-32
X	Alonso et al., "Aceclofenac-loaded poly(epsilon-caprolactone) nanocapsules. Effect of coadjuvants on morphometrical properties and drug entrapment." In <i>Bollettino Chimico Farmaceutico</i> (2000), 139(3), 114-119. See entire document.	1-32
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 29 JULY 2002 (29.07.2002)		Date of mailing of the international search report 29 JULY 2002 (29.07.2002)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 920 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer: Yoon, Kyung Ae Telephone No. 82-42-481-5609 

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/KR02/01210

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2000000179 A1	06. 01. 2000	KR 2000006503 A AU 9946536 A1	25. 01. 2000 17. 01. 2000

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/20	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/30	A 6 1 K 47/30	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, P T, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(71) 出願人 504002894

リー, ドン - ウォン

大韓民国 ソウル 1 2 1 - 8 3 9、マポ - グ、セオキョ - ドン 3 5 8 - 1 2

(74) 代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72) 発明者 リー, ボム - ジン

大韓民国 ソウル 1 3 8 - 7 7 9、ソンパ - グ、ソンパ - 2 - ドン 1 5 1、ハンヤン アパー  
トメント 2 5 - 1 0 0 1

(72) 発明者 リー, ドン - ウォン

大韓民国 ソウル 1 2 1 - 8 3 9、マポ - グ、セオキョ - ドン 3 5 8 - 1 2

(72) 発明者 キム, テ - ワン

大韓民国 カンウォン - ド、チュンチョン 2 0 0 - 9 5 9、ホーピュン - ドン 5 4 2 - 3、ボ  
ンギ アパートメント 1 - 2 0 4

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA31 AA37 AA39 AA41 BB01 CC05 DD05 DD08 DD09  
DD37 DD41 DD46 DD55 EE06 EE09 EE10 EE16 EE23 EE30  
EE31 EE32 EE33 EE42 EE48 EE53 FF02 FF05 FF06 FF34  
GG09 GG14  
4C206 AA01 AA02 FA31 KA01 MA03 MA05 MA54 MA72 NA11 ZB11