

(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2010-511614

(P2010-511614A)

(43) 公表日 平成22年4月15日(2010.4.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/192 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/192	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/30 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/30	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/02	
<b>A 6 1 K 47/18 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/18	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-539304 (P2009-539304)	(71) 出願人	509153722
(86) (22) 出願日	平成19年11月28日 (2007.11.28)		スコラー ファーマ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月28日 (2009.7.28)		アメリカ合衆国 ワシントン州 98011, ボセル, スイート 100, ノースク
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/024496		リークパークウェイ 19204
(87) 国際公開番号	W02008/069941	(74) 代理人	100096024
(87) 国際公開日	平成20年6月12日 (2008.6.12)		弁理士 柏原 三枝子
(31) 優先権主張番号	11/633, 322	(74) 代理人	100125520
(32) 優先日	平成18年12月4日 (2006.12.4)		弁理士 高橋 剛一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100155310
			弁理士 柴田 雅仁
		(74) 代理人	100156339
			弁理士 米村 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改変放出イブプロフェン剤形

## (57) 【要約】

本発明は、改変されたイブプロフェン放出製剤を含む、イブプロフェンを経口投与するための固形剤である。この固形剤は迅速なバースト効果、および単一用量の投与後少なくとも8時間の長時間に、少なくとも6.4 μg/mlの血中濃度を維持するのに十分なイブプロフェンの持続的放出を提供する。

【選択図】 図18

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

イブプロフェンの経口投与に続く改変された放出のための固形剤であって、

第 1 の低粘度を有する第 1 の親水性ポリマーおよび少なくとも 4000 cps である第 2 の比較的高粘度を有する第 2 の親水性ポリマーを含む 2 つの異なった粘度を有し、前記第 1 の親水性ポリマーがイブプロフェン重量の 5 % から 15 % の範囲の濃度で存在し、かつ前記第 2 の親水性ポリマーがイブプロフェン重量の約 15 % から約 30 % の範囲の比較的高濃度で存在する親水性ポリマー、

前記親水性ポリマー中に均一に拡散される該固形剤中の 300 から 800 mg のイブプロフェン、

イブプロフェン重量の 10 % から 35 % の範囲の量で前記親水性ポリマー中に拡散され、炭酸ナトリウム、グリシン、アルギニン、クロスカルメロースナトリウムまたはそれらの組み合わせである溶解添加剤、および

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロース中にイブプロフェン重量の 15 % から 75 % の範囲の量で拡散され、結晶セルロースを含む不活性製剤添加剤を含み、

経口投与または攪拌された水性溶媒への暴露後 2 時間以内に少なくとも 20 % のイブプロフェンが放出され、その後少なくとも 8 時間の間に比較的一定の割合でイブプロフェンが放出される固形剤。

**【請求項 2】**

イブプロフェンの経口投与に続く改変された放出のための固形剤であって、

第 1 の低粘度を有する第 1 の親水性ポリマーおよび少なくとも 4000 cps である第 2 の比較的高粘度を有する第 2 の親水性ポリマーを含む 2 つの異なった粘度を有し、前記第 2 の親水性ポリマーが前記第 1 の親水性ポリマーの濃度の約 2 倍の濃度で存在し、前記ポリマーの組み合わせられた濃度がイブプロフェン重量の 30 % から 40 % の範囲で存在する親水性ポリマー、

前記親水性ポリマー中に均一に拡散される該固形剤中の 300 から 800 mg のイブプロフェン、

イブプロフェン重量の 10 % から 35 % の範囲の量で前記親水性ポリマー中に拡散され、炭酸ナトリウム、グリシン、アルギニン、クロスカルメロースナトリウムまたはそれらの組み合わせである溶解添加剤、および

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロース中にイブプロフェン重量の 15 % から 75 % の範囲の量で拡散され、結晶セルロースを含む不活性製剤添加剤を含み、

経口投与または攪拌された水性溶媒への暴露後 2 時間以内に少なくとも 20 % のイブプロフェンが放出され、その後少なくとも 8 時間の間に比較的一定の割合でイブプロフェンが放出され、このような経口投与または暴露に続き 14 時間を越えない間に少なくとも 70 % のイブプロフェンが放出される固形剤。

**【請求項 3】**

前記親水性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 1 または 2 に記載の固形剤。

**【請求項 4】**

前記第 1 の親水性ポリマーが 100 cps の粘度を有する、請求項 1 または 2 に記載の固形剤。

**【請求項 5】**

前記第 1 の親水性ポリマーがイブプロフェン重量の 10 - 15 % の範囲の濃度で存在する HPMC 100LV であり、かつ前記第 2 の親水性ポリマーがイブプロフェン重量の 20 - 30 % の範囲の濃度で存在する HPMC K4M である、請求項 4 に記載の固形剤。

**【請求項 6】**

前記結晶セルロースが、第 1 の粒径を有する第 1 の結晶セルロースおよび第 2 の粒径を有する第 2 の結晶セルロースを含む、請求項 1 または 2 に記載の固形剤。

10

20

30

40

50

## 【請求項 7】

前記結晶セルロースが、60 μmの第1の粒径を有する第1のケイ化結晶セルロースおよび110 μmの第2の粒径を有する第2のケイ化結晶セルロースを含む、請求項6に記載の固形剤。

## 【請求項 8】

前記第1および第2のケイ化結晶セルロースが0.7:1から2:1の重量比で存在し、前記第1および第2のケイ化結晶セルロースの組み合わせられた濃度がイブプロフェン重量の40%から60%で存在する、請求項7に記載の固形剤。

## 【請求項 9】

前記溶解添加剤がグリシンおよびクロスカルメロースを含む、請求項1及び2に記載の固形剤。 10

## 【請求項 10】

グリシンおよびクロスカルメロースがそれぞれイブプロフェン重量の5 - 10%の範囲の濃度で存在する、請求項9に記載の固形剤。

## 【請求項 11】

成分の均一な混合物の圧縮により形成された圧縮マトリックス錠の形式における固形剤を提供することを含む、イブプロフェンのバーストが水性溶媒への暴露後迅速に放出され、その後少なくとも8時間の間に比較的一定の割合でイブプロフェンが放出される、イブプロフェンの放出を改変するための方法であって、前記成分が、

第1の比較的 low 粘度を有する第1の親水性ポリマーおよび少なくとも4000 cpsである第2の粘度を有する第2の親水性ポリマーを含む2つの異なる粘度を有し、前記第1の親水性ポリマーがイブプロフェン重量の5%から15%の範囲の濃度で存在し、かつ前記第2の親水性ポリマーがイブプロフェン重量の約15%から約30%の範囲の比較的高濃度で存在する親水性ポリマー、 20

前記親水性ポリマー中に均一に拡散される該固形剤中の300から800 mgのイブプロフェン、

イブプロフェン重量の10%から35%の範囲の量で前記親水性ポリマー中に拡散され、炭酸ナトリウム、グリシン、アルギニン、クロスカルメロースナトリウムまたはそれらの組み合わせである溶解添加剤、および

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロース中にイブプロフェン重量の15%から75%の範囲の量で拡散され、結晶セルロースを含む不活性製剤添加剤を含む方法。 30

## 【請求項 12】

前記親水性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、イブプロフェンの改変された放出のための請求項11に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記第1の親水性ポリマーが100 cpsの粘度を有する、イブプロフェンの改変された放出のための請求項11に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記第1の親水性ポリマーがイブプロフェン重量の10 - 15%の範囲の濃度で存在するHPMC 100LVであり、かつ前記第2の親水性ポリマーがイブプロフェン重量の20 - 30%の範囲の濃度で存在するHPMC K4Mである、イブプロフェンの改変された放出のための請求項13に記載の方法。 40

## 【請求項 15】

前記結晶セルロースが、第1の粒径を有する第1のケイ化結晶セルロースおよび第2の粒径を有する第2のケイ化結晶セルロースを含む、イブプロフェンの改変された放出のための請求項11に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記結晶セルロースが、60 μmの第1の粒径を有する第1のケイ化結晶セルロースおよび110 μmの第2の粒径を有する第2のケイ化結晶セルロースを含む、イブプロフェンの改変された放出のための請求項15に記載の方法。 50

**【請求項 17】**

前記第1および第2のケイ化結晶セルロースが0.7:1から2:1の重量比で存在し、前記ケイ化結晶セルロースの組み合わせられた濃度がイブプロフェン重量の40%から60%で存在する、イブプロフェンの改変された放出のための請求項16に記載の方法。

**【請求項 18】**

前記溶解添加剤がグリシンおよびクロスカルメロースを含む、イブプロフェンの改変された放出のための請求項11に記載の方法。

**【請求項 19】**

グリシンおよびクロスカルメロースがそれぞれイブプロフェン重量の5-10%の範囲の濃度で存在する、イブプロフェンの改変された放出のための請求項18に記載の方法。

10

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

## 関連出願の相互参照

本出願は2006年12月4日に提出した米国出願第11/633,322号に対応する国際出願であり、該米国出願第11/633,322号は2005年9月29日に提出した米国出願第11/238,802号の一部継続出願であり、該米国出願第11/238,802号は2004年9月30日に提出した米国仮出願第60/614,932号および2005年6月10日に提出した米国仮出願第60/689,631号の利益を主張するものである。

20

**【背景技術】****【0002】**

イブプロフェンは2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸であり、かつ関節リウマチ、変形性関節症およびその他の炎症状態の効果的な治療に必要な高濃度の抗炎症活性、鎮痛活性および解熱活性を示す非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)である。イブプロフェンの剤形はほとんどが、治療効果を迅速に開始しその後迅速に有効成分を減少させることにより反復投薬を必要とする即時放出型剤形である。これらは1回の処置により、長時間の治療的な濃度を維持することができない。従って4時間~6時間毎の反復投薬が必要となる。持続放出を要求する剤形は薬剤が初期にバーストされないため、投与から治療に効果的な血中濃度を達成するまでに実質的な遅延を呈する。従って、イブプロフェンの初期バーストにより効果を迅速に開始し、その後8時間以上の長時間イブプロフェンの効果的な血中濃度を維持するのに十分なイブプロフェンの持続的放出を提供する固形剤、例えば圧縮錠が必要とされている。

30

**【0003】**

イブプロフェンは直接圧縮できないことが知られており、直接製造しようとする試みは、錠剤圧縮機の表面への粘着、保管または輸送に対して非常に脆弱であること、または錠剤圧縮機から取り出す際2つ以上の部分に分割しなければならないことなどの結果をもたらした。このような製造上の問題を回避するため、当業者は錠剤化に先立ち前工程を行なう。その前工程とは、適切な固形剤の製造のためのさらなる賦形剤との混合および/または直接圧縮が可能となるイブプロフェンおよび結晶セルロースを含む顆粒組成物を形成するため、イブプロフェンを結晶セルロース添加剤と共に湿式造粒することである。従って、良好な錠剤製造に適切で、前造粒工程を必要としないイブプロフェンの乾式混合が必要とされている。

40

**【発明の概要】****【0004】**

前述の内容に従い、改変されたイブプロフェン放出製剤を含む、イブプロフェンを経口投与するための固形剤が提供される。この固形剤は迅速なバースト効果、および単一用量の投与後少なくとも8時間の長時間に、6.4 μg/mlの血中濃度を維持するのに十分なイブプロフェンの持続的放出を提供する。

**【0005】**

50

さらに詳細には、本発明は親水性ポリマー、ポリマー中に均一に拡散する300mgから800mgの範囲の薬理上有効な量のイブプロフェン、ポリマー中に拡散するイブプロフェン重量の10%から35%の範囲の量の溶解添加剤、およびポリマー中に拡散するイブプロフェン重量の15%から75%の量の製剤添加剤を含む、経口投与のための固形剤を含む。例証されたように、この剤形は投与後約2時間以内、好ましくは30分から60分以内に直ちにイブプロフェンを効果的な量の最初の送達に十分な割合で放出する。続いてこの剤形は、少なくとも8時間という予め決定された送達期間の間に効果的なイブプロフェンの濃度を維持するのに十分な、比較的一定の割合でイブプロフェンの残量を送達する。

#### 【0006】

ここで使用される比較的一定の割合とは、実施例に示すように、初期バースト後の（約2時間まで）放出時間と経過時間のパーセンテージの間での実質的な直線関係を意味する。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0007】

【図1】実施例1における *in vitro* での溶解。

【図2】実施例2における *in vitro* での溶解。

【図3】実施例3における *in vitro* での溶解。

【図4】実施例4における *in vitro* での溶解。

【図5】実施例5における *in vitro* での溶解。

【図6】実施例6における *in vitro* での溶解。

【図7】実施例7における *in vitro* での溶解。

【図8】実施例8における *in vitro* での溶解。

【図9】実施例9における *in vitro* での溶解。

【図10】実施例10における *in vitro* での溶解。

【図11】実施例11における *in vitro* での溶解。

【図12】実施例12における *in vitro* での溶解。

【図13】実施例13における *in vitro* での溶解。

【図14】実施例14における *in vitro* での溶解。

【図15】実施例15における *in vitro* での溶解。

【図16】実施例16における *in vitro* での溶解。

【図17】イブプロフェンの持続放出型であり、ヨーロッパで市販されているBRUFEN RETARDの *in vitro* での溶解。

【図18】本発明とMotrin（登録商標）とを比較した *in vivo* データ。

【図19】実施例21における *in vitro* での溶解。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0008】

本発明は以下の開示、実施例および考察への参照によりさらに例証および記述される。以下の実施例および考察において、特定のポリマー、電解質、添加剤、賦形剤、および錠剤化補助剤の使用は例としてのみ提供され、本発明の範囲を限定しようとするものではない。本発明は特定の態様への参照によりここに例証されかつ記述されるが、本発明は示された詳細に限定されようとするものではない。むしろ、請求項の均等物の範囲内かつ本発明から逸脱することなく、この詳細には様々な改変がもたらされ得る。

#### 【0009】

この剤形中のイブプロフェン含有量は剤形単位当たり約300mgないし800mgの範囲、例えば剤形単位当たり約300、400または600mgであり得る。また、イブプロフェン-リジンおよびイブプロフェン-アルギニンのようなイブプロフェンのプロドラッグの使用も企図される。より少量の剤形が望まれる場合、イブプロフェンの単一用量は複数、例えば2から3の剤形単位、例えば錠剤に分割され得り、実質的に同時に投与され得る。この剤形は約25から75重量パーセントのイブプロフェンを含み得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 0 】

この剤形中に使用される親水性ポリマーは、様々な種類の親水性ポリマーから選択され得る。持続的放出剤中での使用に適した親水性ポリマーは、アカシア、トラガント・ゴム、ローカストビーンガム、グアーガム、またはカラヤガムのような、天然または部分的または完全合成親水性ゴムから1種以上；メチルセルロース、ヒドロ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、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、またはカルボキシエチルセルロースのようなセルロース修飾物質；寒天、ペクチン、カラギーナン、ゼラチン、カゼイン、ゼインおよびアルギン酸塩のようなタンパク質性物質；およびカルボキシポリメチレン、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、多糖類、加工澱粉誘導体のようなその他の親水性ポリマー、および当業者に周知のその他の親水性ポリマー、またはこれらのポリマーの組み合わせを含む。

10

## 【 0 0 1 1 】

これらの親水性ポリマーは投与または水性環境への暴露により、水性酸性溶媒中でゲル化、かつ緩慢に溶解するが、これによって胃および胃腸管内でのイブプロフェンのゲルからの拡散が可能になる。ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）および上で述べたその他の親水性ポリマーは、様々な粘度を有する形で入手され得る。一般的にこれらのポリマーまたはこれらを組み合わせたものは、特定の剤形により達成されると考えられる放出パターンに依存して、単独、または特定の量における組み合わせ、または剤中に存在するイブプロフェン重量の約10%から約70%濃度の範囲、例えば約10%から約50%、または約10%から約35%で存在し得る。

20

## 【 0 0 1 2 】

本発明における有用な親水性ポリマーの1つはHPMC K4Mである。これはThe Dow Chemical Companyにより「Methocel」の商標名で製造されている非イオン性、膨潤性の親水性ポリマーである。HPMC K4MはまたHPMC K4MPとも称され、“P”は医薬剤のためにデザインされたプレミアム（premium）セルロースエーテルを意味する。略語中の“4”は、このポリマーが400の公称粘度（水中2%において）を有することを示唆する。メトキシル基およびヒドロキシプロピル基のパーセントはそれぞれ19 - 24および7 - 12である。物理的構造においてHPMC K4Mは90% < 100メッシュスクリーンの粒径制限を有する、流動性でオフホワイトの粉末である。さらなるHPMCの完全リストは、K100LVP、K15MP、K100MP、E4MPおよびE10MP CRを含み、これらはそれぞれに100、15000、100000、4000、および10000の公称粘度を有する。

30

## 【 0 0 1 3 】

一実施形態において剤は、親水性ポリマーが剤中に存在するイブプロフェンの量に比し同じまたは異なるパーセンテージにおいて使用される2種類のHPMCの粘度を含むように提供される。例えば、HPMC 100LVのような低粘度ポリマーは約10%から約20%の範囲の濃度、適切には約10%から約15%で使用され得る。ここで使用される低粘度とは、4000cps未満の粘度を有するポリマーを意味する。本発明に従い、このような低粘度ポリマーは例えばHPMC K4M、HPMC K15MまたはHPMC K100Mのような比較的高粘度のポリマーと組み合わせて使用され得る。比較的高粘度のポリマーは低粘度ポリマーと実質的に同じかまたは異なった濃度で使用され得るが、適切には比較的高濃度であるイブプロフェン重量の約10 - 30%の範囲、適切には15 - 30%で使用され、このとき剤中に使用されるHPMCの総量は剤中に存在するイブプロフェンの量に比し約30%から約40%の範囲であり得る。1つの例において、約11%のHPMC K100LVと約21%のHPMC K4Mを組み合わせ、剤中に存在するイブプロフェンの量に比しHPMCを約32%の総量で使用する。このとき高粘度HPMCの低粘度HPMCに対する重量比は約2 : 1である。

40

## 【 0 0 1 4 】

固形剤はまた、1以上の賦形剤、希釈剤、圧縮補助剤のような、少なくとも1つの剤

50

添加剤を含む。これらは剤形の調整または製造において当業者に公知の添加剤である。錠剤固形剤形のためには、ここで使用される場合 Prosolv 90 (約 110  $\mu\text{m}$  の粒径) および Prosolv 50 (約 60  $\mu\text{m}$  の粒径) のようなケイ化結晶セルロース ( $\text{SiO}_2$  に結合した MCC) を含む、MCC 105 (約 20  $\mu\text{m}$  の粒径)、MCC 200 (約 180  $\mu\text{m}$  の粒径) および MCC 302 (約 90  $\mu\text{m}$  の粒径) のような結晶セルロース (MCC); スプレードライ乳糖 (Lactopress (登録商標)) のような乳糖; 第二リン酸カルシウム; シリカ; アルファ化澱粉; のような錠剤化補助剤、およびそれらの組み合わせが特定の量において、または剤形中に存在するイブプロフェン重量の約 15% から約 75% の範囲で製剤中に取り込まれ得る。様々な粒径の結晶セルロースが所望されれば使用され得ることが企図され、例えば 2 つの異なった粒径がそれぞれ、製剤中に存在するイブプロフェンの重量の約 17% から約 35% の範囲のそれぞれの量で存在する。

10

**【0015】**

一実施形態において、製剤添加剤がケイ化結晶セルロースを含む製剤が提供される。この実施形態において、ケイ化結晶セルロースは 60  $\mu\text{m}$  から 110  $\mu\text{m}$  の範囲の 2 つの異なった粒径で存在し得る。例えば、製剤添加剤は 2 つの異なった粒径のケイ化結晶セルロースである Prosolv (商標) を含み得り、このとき例えば Prosolv 50 (約 60  $\mu\text{m}$  の粒径) は Prosolv 90 (約 110  $\mu\text{m}$  の粒径) との組み合わせにおいて適切には約 0.7 : 1 から約 2 : 1 の範囲の重量比で存在し、この組み合わせは製剤中に存在するイブプロフェンの重量の約 40% から約 60% の濃度で存在する。この態様は上で例証され記述されたような 2 つの異なった粘度を有する親水性ポリマー、例えば HPMC K100LV のような比較的 low 粘度のポリマーと HPMC K4M のような比較的高粘度のポリマーの組み合わせにより適切に使用され得る。

20

**【0016】**

製剤添加剤に加え、この剤形はまた少なくとも 1 つの溶解添加剤を含む。このような添加剤は一般に、剤形の溶解を促進する膜孔形成の湿潤または崩壊剤を含む。このような溶解添加剤は特定の量またはイブプロフェン重量の約 10% から約 35% の範囲の濃度、例えば 10 - 20% で剤形中に存在し得る。この剤形は適切には、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムのようなアルカリ金属塩; 炭酸ナトリウム一水和物; 炭酸水素ナトリウム; グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、アスパラギン、トリプトファン、チロシンおよびグルタミンのような中性から塩基性の側鎖を有するアミノ酸; 従来の医薬崩壊剤およびそれらの組み合わせまたは混合物から選択され得る。このような添加剤の例は炭酸ナトリウム、グリシン、アルギニンおよびクロスカルメロースナトリウムである。

30

**【0017】**

一実施形態において剤形は、溶解添加剤が 2 つの異なった添加剤を含むように提供され、その組み合わせは製剤中に存在するイブプロフェン重量の約 10 - 20% の範囲で存在する。例えば、クロスカルメロースナトリウムは第二の溶解添加剤であるグリシンとの組み合わせで存在し得り、このときクロスカルメロースナトリウムとグリシンの組み合わせはイブプロフェン重量の約 10 - 20% の範囲であり、適切には実施例に示すようにそれぞれが 5 - 10% の範囲の濃度で存在する。

40

**【0018】**

本発明の方法的な態様に従い、イブプロフェン錠の製造はイブプロフェンをシリカ、またはシリカおよび結晶セルロースの組み合わせと前混合することにより改善され得る。イブプロフェンをシリカ、またはシリカおよび結晶セルロースの組み合わせと前混合する方法は剤形の製造可能性を改善し、かつ剤形が破碎する傾向、または圧縮機の表面へ付着する傾向を減少させる。前混合の持続時間は約 15 分から約 60 分の範囲であってよく、混合時間を少なくとも 30 - 40 分に増大させることにより有意に改善される。混合は幾つかの異なったサイズの V - ブレンダーを用い、幾つかの異なったスピードで行なうことが

50

できる。一実施形態において混合は16 qt V-ブレンダー (< 1 ft<sup>3</sup>) を用い36 rpmのスピードで行なうことができるが、別の実施形態における混合は40 ft<sup>3</sup> V-ブレンダーを用い10 rpmのスピードで行なうことができる。前混合により得られ、適切には微粉化した粉末である乾燥物は、続いて残りの賦形剤と混合され得り、得られた組成物は直接良好な錠剤へと圧縮される。

#### 【0019】

イブプロフェンに加え、複数の有効成分も企図され、本剤形中に存在し得る。イブプロフェンと、カフェイン、アスピリン、ブソイドエフェドリン、フェニレフリンのような有効成分および/またはその他の交感神経作動薬、ハイドロコドンのような鎮痛剤、および抗ヒスタミン剤との組み合わせは本発明の範囲内である。

10

#### 【0020】

許容される *in vivo* 有効性を導く好ましい *in vitro* 特性は、経口投与または水性環境との暴露後2時間以内の20%以上の放出、それに続く、経口投与または水性環境との暴露後8から12時間以内の少なくとも70%の放出を導く数時間を越える更に緩やかな放出として企図される。*in vitro* の放出を決定する方法は、pH 7.2のKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 溶媒中での50 rpmにおける攪拌のような攪拌水性溶媒の使用; または0.1N HClまたは最初のpHが1.2のSGFのような代替pH溶媒を用いた代用法(30分から2時間の間、または1-2時間の間における100から150 rpmの代替の水力学的状態の使用)である。

20

#### 【0021】

許容される最少の *in vivo* 有効性の範囲は、イブプロフェンの平均血中濃度約6.4 μg/mlから約10 μg/mlである。本発明は経口投与後2時間以内にこれらの濃度を迅速に達成することができ、かつこの濃度をイブプロフェンの投与量および投与計画に応じて8から12時間の間維持する。

#### 【実施例】

#### 【0022】

本発明の製剤は下記の実施例により例証される。特定のポリマー、電解質、添加剤、賦形剤、および圧縮補助剤の使用は本発明の範囲を限定しようとするものではなく、例としてのみのものである。

以下の実施例1-20に示すように、本発明の改変された放出製剤を含む固形剤が調整され、*in vitro*での放出および*in vivo*血中濃度の両者について試験された。*in vivo*試験において、対象となる剤形の溶解率を2つの市販されている錠剤、1つはイブプロフェン200 mgの即時放出型製剤、もう1つはイブプロフェン600 mgの即時放出型製剤に対して比較した。本発明の改変された放出製剤を含む固形剤は、図19にその最善が示されるように、即時放出型製剤と同様な初期バースト、および8時間を越える比較的緩慢で更に制御された放出を示した。

30

#### 【0023】

他に記載の無い限り、全ての *in vitro* 放出能力はタイプII溶解装置を用い、pH 7.2のKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 緩衝液900 mL中で50 rpmのパドル速度において評価された。

40

#### 【0024】

##### 実施例1

一実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K15MおよびHPMC K100LV)、グリシン、および炭酸ナトリウムを含み、このとき一体化した圧縮錠剤中に、HPMC K15Mはイブプロフェン重量の18% (実施例1a)の濃度、およびイブプロフェン重量の21% (実施例1b)の濃度で存在し、HPMC K100LVはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、グリシンはイブプロフェン重量の2.5%の濃度で存在し、かつ炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在した。特定の製剤は以下の通りである。

#### 【0025】

50

【表 1】

実施例1a	mg	実施例1b	mg
イブプロフェン90グレード	600	イブプロフェン90グレード	600
HPMC K15M	110	HPMC K15M	125
HPMC K100LV	100	HPMC K100LV	100
MCC PH102	100	MCC PH102	100
無水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150	無水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150
グリシン	15	グリシン	15
シリカ, Syloid 244	20	シリカ, Syloid 244	20
ステアリン酸 Mg	10	ステアリン酸 Mg	10
総量:	1105	総量:	1120

## 【0026】

10

全ての成分は30 - メッシュスクリーンを通し、V - ブレンダー中で残りの製剤成分と混合した。得られた粉末を従来の圧縮技術を用いて錠剤に圧縮した。

## 【0027】

図1に示すように、この実施例の結果は本発明がバースト効果と、それに続き、約12時間以内に残存物質の90%を超える放出を導く持続的放出を含む *in vitro* での放出特性を可能にすることを示す。従って、この製剤は多数のイブプロフェン製剤が示す、長時間に実質的に完全な放出には至らないという本質的問題の1つを克服するものである。

## 【0028】

## 実施例2

20

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K100M および HPMC K100LV)、炭酸ナトリウム、フロー剤および錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した圧縮錠剤中に、HPMC K100M はイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、HPMC K100LV はイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、かつ炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在した。特定の製剤は以下の通りである。

## 【0029】

## 【表 2】

実施例2	mg
イブプロフェン	600
HPMC K100M	100
HPMC K100LV	100
無水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150
MCC PH102	150
シリカ, Syloid 244	20
ステアリン酸 Mg	10
総量:	1130

30

## 【0030】

製剤成分はV - ブレンダー中で混合した。得られた粉末を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。この実施例では中から高粘度の HPMC および低粘度の HPMC の組み合わせが使用された。

40

## 【0031】

図2に示すように、この実施例の結果はバースト効果、およびそれに続く残存物質の持続的放出を含む *in vitro* での放出特性を示す。このバースト効果はイブプロフェンの20%の2時間以内の放出、および利用可能なイブプロフェンの約90%が12時間から14時間の間に放出されることを提供する。

## 【0032】

## 実施例3

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K15M および HPMC K100LV)、炭酸ナトリウム、グリシン、フロー剤および錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した圧縮錠剤中に、HPMC K15

50

Mはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、HPMC K100LVはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、かつ炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在した。

【0033】

【表3】

実施例3	mg
イブプロフェン	600
HPMC K15M	100
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150
グリシン	15
シリカ, Syloid 244	20
ステアリン酸 Mg	10
総量:	1095

10

【0034】

製剤成分はV-ブレンダー中で混合した。得られた粉末を従来の圧縮技術を用いて錠剤に圧縮した。この実施例では中から高粘度のHPMCおよび低粘度のHPMCの組み合わせが使用された。

【0035】

図3に示すように、この実施例の結果はイブプロフェンの20%の2時間以内の放出を提供するバースト効果、およびそれに続く、存在するイブプロフェンの約11時間以内の100%の放出、および約8時間以内の90%を超える放出を証明する残存物質の持続的放出を含む*in vitro*での放出特性を示す。

20

【0036】

実施例4

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC K100MおよびHPMC K100LV)、炭酸ナトリウム、フロー剤および錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した圧縮錠剤中に、HPMC K100Mはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、HPMC K100LVはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、かつ炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在した。特定の製剤は以下の通りである。

30

【0037】

【表4】

実施例4	mg
イブプロフェン	600
HPMC K100M	100
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150
シリカ, Syloid 244	20
ステアリン酸 Mg	10
総量:	1080

40

【0038】

製剤成分はV-ブレンダー中で混合した。得られた粉末を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。この実施例では中から高粘度のHPMCおよび低粘度のHPMCの組み合わせが使用された。

【0039】

図4に示すように、この実施例の結果はバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む*in vitro*での放出特性を示す。イブプロフェンの20%は2時間以内に放出され、12時間後に約95%を放出する緩やかな持続的放出がそれに続いた。

【0040】

50

## 実施例 5

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC K100M）、ポリエチレンオキシド（PEO WSRN 301）、炭酸ナトリウム、グリシン、フロー剤および錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した圧縮錠剤中に、HPMCはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、PEOはイブプロフェン重量の8.3%の濃度で存在し、グリシンはイブプロフェン重量の3%の濃度で存在し、かつ炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在した。

【0041】

【表5】

実施例5	mg
イブプロフェン	600
PEO 301	50
HPMC K100M	100
MCC PH102	100
無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150
グリシン	20
シリカ, Syloid 244	20
ステアリン酸 Mg	10
総量:	1050

10

【0042】

製剤成分はV-ブレンダー中で混合した。得られた粉末を従来の圧縮技術を用いて錠剤に圧縮した。

20

【0043】

図5に示すように、この実施例の結果はバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む*in vitro*での放出特性を示す。この製剤については、イブプロフェンの20%は2時間以内に放出されたが、12時間後の不完全な放出が証明された。

【0044】

## 実施例 6

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC K15M）、炭酸カリウム、結晶セルロース（PH105およびPH200）、フロー剤および錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した圧縮錠剤中に、HPMCはイブプロフェン重量の32%の濃度で存在し、かつ炭酸カリウムはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在した。

30

【0045】

【表6】

実施例6	mg
イブプロフェン90グレード	600
MCC PH 105	210
HPMC K15M Prem	190
MCC PH 200	100
無水K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
総量	1200

40

【0046】

製剤成分はV-ブレンダー中で混合した。得られた粉末を従来の圧縮技術を用いて錠剤に圧縮した。

【0047】

図6に示すように、この実施例の結果はバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む*in vitro*での放出特性を示す。イブプロフェンの20%は2時間未満で放出され、その後放出は15時間の間維持された。しかしながらこの剤形は不完全な放出を示した。

【0048】

50

## 実施例 7 .

この実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C K 1 5 M )、炭酸ナトリウム、結晶セルロース ( M C C P H 1 0 5 および M C C P H 2 0 0 ) を含み、このとき一体化した圧縮錠剤中に、H P M C はイブプロフェン重量の 3 2 % の濃度で存在し、炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の 1 7 % の濃度で存在し、M C C P H 1 0 5 は 3 5 % の濃度で存在し、かつ M C C P H 2 0 0 は 1 7 % の濃度で存在した。

【 0 0 4 9 】

【 表 7 】

実施例7	Mg
イブプロフェン90グレード	600
HPMC K15M Prem	190
MCC PH 105	210
MCC PH 200	100
無水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
総量	1200

10

【 0 0 5 0 】

全ての成分は 3 0 - メッシュスクリーンを通した。イブプロフェンおよび M C C 1 0 5 は V - ブレンダー中で前混合した。得られた均一な前混合物は水により造粒、乾燥した後、V - ブレンダー中で残りの製剤成分と混合した。得られた粉末を従来の圧縮技術を用いて錠剤に圧縮した。

20

【 0 0 5 1 】

図 7 に示すように、この実施例はバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む *i n v i t r o* での放出特性を示す。このバースト効果はイブプロフェンの 2 0 % を 2 時間未満で放出し、続いて 1 0 - 1 2 時間を越える比較的一定の放出により 1 2 時間後には約 9 0 % が放出される。

【 0 0 5 2 】

## 実施例 8

実施例 1 a の実施形態において、製剤により得られた錠剤を 2 つの同等な部分に分け、両部分を溶解容器中に配置した。

30

【 0 0 5 3 】

【 表 8 】

実施例8	mg
イブプロフェン90グレード	600
HPMC K15M	110
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
無水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	150
グリシン	15
シリカ, Syloid 244	20
ステアリン酸 Mg	10
総量:	1105

40

【 0 0 5 4 】

図 8 に示すように、この実施例の結果は錠剤化の後に分割してもなお示される、バースト効果とそれに続く残存物質の持続的放出を含む *i n v i t r o* での放出特性を示す。それぞれの事例においてイブプロフェンの 2 0 % は 1 時間未満で放出され、続く約 1 2 時間で実質的に全てのイブプロフェンが放出された。

【 0 0 5 5 】

## 実施例 9

一実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C K 1 5 M )、炭酸ナトリウム、結晶セルロース ( M C C P H 3 0 2 )、グリ

50

シンおよびシリカを含み、このとき一体化した圧縮錠剤中に、HPMCはイブプロフェン重量の33%の濃度で存在し、炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、かつMCC PH 302は33%の濃度で存在した。特定の製剤は以下の通りである。

【0056】

【表9】

実施例9	mg
イブプロフェン90グレード	300
HPMC K15M Prem	100
MCC PH 302	100
無水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	50
グリシン	7.5
シリカ	5.5
総量:	563

10

【0057】

全ての成分は30-メッシュスクリーンを通し、V-ブレンダー中で混合した。得られた均一な前混合物は水により造粒、乾燥した後、V-ブレンダー中で残りの製剤成分と混合した。得られた粉末を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

【0058】

図9に示すように、この実施例の結果はバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む *in vitro* での放出特性を示す。イブプロフェンの20%は2時間以内に放出され、約9時間以内に約90%が放出され、続いて16時間未満に100%が放出された。

20

【0059】

実施例10

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M)、アルギニン、フロー剤および錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した圧縮錠剤中に、HPMC K4Mはイブプロフェン重量の32%の濃度で存在し、かつアルギニンはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在した。

【0060】

【表10】

実施例10	mg
イブプロフェン90グレード	600
シリカ	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
アルギニン	100
シリカ	5.5
総量:	1111

30

【0061】

結晶セルロースMCC 105および5.5mgのシリカをV-ブレンダー中でイブプロフェンと前混合した。その後残りの賦形剤を、乾燥した前混合粉末と混合した。得られた錠剤化製剤を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

40

【0062】

図10に示すように、この実施例の結果はわずかなバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む *in vitro* での放出特性を示す。この製剤におけるバースト効果は放出パーセンテージ達成の少々の遅延を呈したが、この製剤は8時間の間に90%を超える放出を示している。

【0063】

実施例11

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M)、炭酸ナトリウム、アルギニン、フロー剤および錠剤化補助剤を含

50

み、このとき一体化した圧縮錠剤中に、HPMC K4Mはイブプロフェン重量の32%の濃度で存在し、炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、かつアルギニンはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在した。

【0064】

【表11】

実施例11	mg
イブプロフェン90グレード	600
シリカ	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
MCC PH 200	100
アルギニン	100
シリカ	5.5
ステアリン酸	12
総量:	1323

10

【0065】

結晶セルロースPH105および5.5mgのシリカを、前混合粉末を形成するためV-ブレンダー中でイブプロフェンと前混合した。その後残りの賦形剤を、得られた前混合粉末と混合した。得られた錠剤化製剤を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

【0066】

図11に示すように、この実施例の結果はバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含むin vitroでの放出特性を示す。最初は2時間未満に20%を超えるイブプロフェンが放出され、14時間の間には約90%が放出される。

20

【0067】

実施例12

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC K4M)、結晶セルロース(MCC 105)、炭酸ナトリウム、フロー剤および様々な錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した錠剤中に、HPMC K4Mはイブプロフェン重量の32%の濃度で存在し、炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、かつLactopress(12a)、第二リン酸カルシウム(12b)、またはアルファ化澱粉(12c)のいずれかの錠剤化補助剤がイブプロフェン重量の17%の濃度で存在した。

30

【0068】

【表12a】

実施例12a	mg
イブプロフェン90グレード	600
シリカ	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
Lactopress	100
シリカ	5.5
ステアリン酸	12
総量:	1223

40

【0069】

【表 1 2 b】

実施例12b	mg
イブプロフェン90グレード	600
シリカ	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
第二リン酸カルシウム	100
シリカ	5.5
ステアリン酸	12
総量:	1223

10

【 0 0 7 0】

【表 1 2 c】

実施例12c	mg
イブプロフェン90グレード	600
シリカ	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
無水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
澱粉 1500	100
シリカ	5.5
ステアリン酸	12
総量:	1223

20

【 0 0 7 1】

全ての成分は30 - メッシュスクリーンを通した。イブプロフェン、5.5 mgのシリカ、およびMCC 105をV - ブレンダー中で前混合した。得られた均一な前混合物は水により造粒、乾燥した後、V - ブレンダー中で残りの製剤成分と混合した。得られた錠剤化製剤を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

【 0 0 7 2】

図12に示すように、この実施例の結果は本発明がバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む*in vitro*での放出特性を可能にすることを示し、この放出特性は、錠剤化補助剤の選択が様々である時にわずかな変化を有するかまたは無変化である。この*in vitro*特性は2時間より以前に20%を超える放出を一定の放出率で示し、かつ14時間までには少なくとも70%の放出を示す。

30

【 0 0 7 3】

実施例 1 3

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M)、結晶セルロース (MCC 105)、炭酸ナトリウム、フロー剤および様々な錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した錠剤中に、HPMC K4Mはイブプロフェン重量の32%の濃度で存在し、炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の17%の濃度で存在し、かつクロスカルメロスナトリウムはイブプロフェン重量の3%の濃度で存在した。

40

【 0 0 7 4】

【表 1 3】

実施例13	Mg
イブプロフェン90グレード	600
シリカ	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
無水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
MCC PH 200	100
クロスカルメロースナトリウム	18
シリカ	5.5
ステアリン酸 ~ 1%	12
総量:	1241

10

## 【0075】

全ての成分は30 - メッシュスクリーンを通した。イブプロフェン、5.5 mg のシリカ、および MCC 105 を V - ブレンダー中で長時間混合した。得られた均一な前混合物は水により造粒、乾燥した後、V - ブレンダー中で残りの製剤成分と混合した。得られた錠剤化製剤を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

## 【0076】

図13に示すように、この実施例の結果はバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む *in vitro* での放出特性を示す。この *in vitro* 特性は2時間より以前の20%を超える放出とその後続く比較的一定の放出率を示し、かつ14時間までには少なくとも80%の放出を示す。

20

## 【0077】

## 実施例14

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC K4M)、結晶セルロース (MCC PH 105 および PH 200)、グリシン、クロスカルメロースナトリウム、フロー剤および様々な錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した錠剤中に、HPMC K4M はイブプロフェン重量の32%の濃度で存在し、グリシンはイブプロフェン重量の8%の濃度で存在し、かつクロスカルメロースナトリウムはイブプロフェン重量の6%の濃度で存在した。

## 【0078】

【表 1 4】

実施例14	Mg
イブプロフェン90グレード	600
MCC PH 105	200
シリカ	5.5
HPMC K4M Prem	190
MCC PH 200	100
グリシン	50
クロスカルメロースナトリウム	35
シリカ	5.5
ステアリン酸 ~ 1%	12
総量:	1198

30

## 【0079】

全ての成分は30 - メッシュスクリーンを通した。イブプロフェン、5.5 mg のシリカ、および MCC 105 を V - ブレンダー中で混合した。得られた均一な前混合物は水により造粒、乾燥した後、V - ブレンダー中で残りの製剤成分と混合した。得られた錠剤化製剤を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

40

## 【0080】

図14に示すように、この実施例の結果は本発明がバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む *in vitro* での放出特性を可能にすることを示す。この *in vitro* 特性は2時間より以前に20%を超える放出を一定の放出率で示し、かつ14時間までには少なくとも70%の放出を示す。

## 【0081】

50

## 実施例 15

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ポリエチレンオキシド（PEO 301およびPEO 60K）、グリシン、炭酸ナトリウム、フロー剤および様々な錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した錠剤中に、PEOはイブプロフェン重量の31%の濃度で存在し、炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在し、かつグリシンはイブプロフェン重量の38%の濃度で存在した。

【0082】

【表15】

実施例15	Mg
イブプロフェン	400
PEO 301	50
PEO 60K	75
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
グリシン	150
マルトデキストリン M-580	100
ステアリン酸	10
シリカ	10
総量:	<b>895</b>

10

【0083】

全ての成分は30-メッシュスクリーンを通した。イブプロフェンをV-ブレンダー中で製剤成分と混合した。得られた粉末を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

20

【0084】

図15に示すように、この実施例の結果は本発明がバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む*in vitro*での放出特性を可能にすることを示す。この*in vitro*特性は2時間より以前に20%を超える放出を一定の放出率で示し、かつ8時間までには少なくとも80%の放出を示す。

【0085】

## 実施例 16

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ポリエチレンオキシド（PEO 301、PEO 60K）、グリシン、炭酸ナトリウム、フロー剤および様々な錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した錠剤中に、PEOはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在し、炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在し、かつグリシンはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在した。

30

【0086】

【表16】

実施例16	Mg
イブプロフェン	400
PEO 301	50
PEO 60K	50
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
グリシン	100
マルトデキストリン M-580	100
ステアリン酸	10
シリカ	10
総量:	<b>820</b>

40

【0087】

全ての成分は30-メッシュスクリーンを通した。イブプロフェンをV-ブレンダー中で製剤成分と混合した。得られた粉末を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

【0088】

図16に示すように、この実施例の結果は本発明がバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む*in vitro*での放出特性を可能にすることを示す。この*in vitro*特性は2時間より以前に20%を超える放出を一定の放出率で示し、かつ8

50

時間までには少なくとも90%の放出を示す。

【0089】

実施例17

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ポリエチレンオキシド（PEO 301）、グリシン、炭酸ナトリウム、およびステアリン酸潤滑剤を含み、このとき一体化した錠剤中に、PEOはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在し、炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在し、かつグリシンはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在した。

【0090】

【表17】

実施例17	Mg
イブプロフェン	400
PEO 301	100
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
グリシン	100
ステアリン酸	10
総量:	<b>710</b>

10

【0091】

全ての成分は30-メッシュスクリーンを通した。イブプロフェンをV-ブレンダー中で製剤成分と混合した。得られた粉末を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

20

【0092】

この実施例の結果は本発明がバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む *in vitro*での放出特性を可能にすることを示す。この *in vitro*特性は2時間より以前に20%を超える放出を一定の放出率で示し、かつ少なくとも80%の放出を示す。

【0093】

実施例18

別の実施形態において、製剤はイブプロフェン、ポリエチレンオキシド（PEO 301）、グリシン、炭酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、フロー剤および様々な錠剤化補助剤を含み、このとき一体化した錠剤中に、PEOはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在し、炭酸ナトリウムはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在し、かつグリシンはイブプロフェン重量の25%の濃度で存在した。特定の製剤は以下の通りであった。

30

【0094】

【表18】

実施例18	Mg
イブプロフェン	400
PEO 301	100
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
グリシン	100
クロスカルメロース ナトリウム	50
DCP	150
ステアリン酸	10
総量:	<b>910</b>

40

【0095】

全ての成分は30-メッシュスクリーンを通した。イブプロフェンをV-ブレンダー中で製剤成分と混合した。得られた粉末を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

【0096】

この実施例の結果は本発明がバースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む *in vitro*での放出特性を可能にすることを示す。この *in vitro*特性は2

50

時間より以前に20%を超える放出を一定の放出率で示し、かつ少なくとも90%の放出を示す。

【0097】

比較に基づく *in vitro* データ

BRUFEN RETARDはイブプロフェンの持続性放出製剤としてヨーロッパで市販されている。BRUFEN RETARDは、投与の間隔における安定した濃度および効果の長い持続を生じる有効物質の緩やかな放出を可能にするよう特別に製剤されている。BRUFEN RETARDは800mgのイブプロフェンを含むフィルムコーティング錠である。BRUFEN RETARDは、関節リウマチ（若年性関節リウマチまたはスチル病を含む）、強直性脊椎炎、および骨関節炎の治療においてその鎮痛および抗炎症効果が示されている。BRUFEN RETARDは、結合組織炎を含む非関節性リウマチの治療に適応とされる。BRUFEN RETARDは、肩関節周囲炎（関節包炎）、滑液包炎、腱炎、腱滑膜炎、および腰痛のような関節周囲の状態に適応とされる。BRUFEN RETARDはまた、捻挫および筋挫傷のような軟部組織損傷にも使用できる。BRUFEN RETARDはまた、月経困難症、歯、会陰切開後の痛み、および産後の痛みのような軽度から中程度の痛みの軽減においてその鎮痛効果が示されている。

10

【0098】

実施例19

BRUFEN RETARD錠の *in vitro* 放出能力は、タイプII溶解装置を用い、pH7.2のKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>緩衝液900mL中で50rpmのパドル速度において評価された。図17に示すように、この実施例の結果はBRUFEN RETARDの *in vitro* データの結果を示している。この図はBRUFEN RETARDにおいて、バースト効果と、それに続く残存物質の持続的放出を含む *in vitro* での放出特性は不可能であることを示している。BRUFEN RETARDは、一定の放出率によりイブプロフェンを2時間までに少なくとも20%、かつ14時間には少なくとも70%放出するための送達ができない。

20

【0099】

実施例20 - *In vivo* 試験

*In vivo* 試験において、本発明の改変された放出製剤を含んだ錠剤を服用した被験者の血清濃度を、即時放出型イブプロフェン錠（Motrin（登録商標）IB 200mgおよびMotrin（登録商標）600mg）を服用した被験者の血清濃度と比較した。本発明の改変された放出製剤を含んだ錠剤は、バースト効果およびそれに続く持続性放出、および他の2種類の即時放出型製剤には見られなかった長時間における治療的濃度を示した。Motrin（登録商標）IBの被験者血中の最小平均血清血漿イブプロフェン濃度は8ないし10μg/mLであった。

30

【0100】

実施例1からの改変放出固形剤1aおよび1bの *in vivo* での作用を、即時放出製剤（Motrin（登録商標））の *in vivo* での作用と比較した。非盲検試験には18歳を超える健常男性志願者10名が関与した。少なくとも10時間のオーバーナイトでの絶食後、各被験者は上記2種類の改変放出錠剤のうち1種類を投与量600mgにて1回、または即時放出製剤Motrin（登録商標）IBを投与量200mgにて4時間ごとに3回、またはMotrin（登録商標）600mg錠1回のいずれかを投与された。投与開始前、および投与開始後12時間までの特定の時間において88の血液サンプルが採取された。

40

【0101】

これらの血液サンプルは遠心前には氷槽中に保持し、できるだけ早く冷却条件において3500rpm、7分間遠心した。各血液採取チューブから採取された血漿は、予め冷却シラベルされたポリプロピレンチューブに分注された。サンプルは氷槽中に保持され、その後のアッセイまでに -25 ± 10 で凍結保存された。

【0102】

50

血漿サンプルは十分に確認された H P L C 法により分析された。検体は逆相クロマトグラフィーにより分離された。アッセイの評価は、イブプロフェン 0 . 4 0 0 μ g / m l から 5 1 . 2 0 0 μ g / m l ( ヒト血漿中 ) の範囲の 8 点検量線 ( 0 濃度を除く ) の作成により行なった。検量線の勾配および切片は重み付き直線回帰分析 ( 1 / 濃度<sup>2</sup> ) により決定した。結果を図 1 8 に示す。

【 0 1 0 3 】

【 表 1 9 】

表1. 90%CIの概要

製 剤	リファレンス: D ( 1 x 600 mg )			リファレンス: E ( 3 x 200 mg )		
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-last</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-last</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
B (1a)	42.4-53.8	96.2-115	97.0-116	67.0-85.0	86.9-104	86.3-103
C (1b)	44.7-57.0	96.9-116	98.7-119	70.7-90.3	87.5-105	87.7-106
D	-	-	-	140-179	82.3-99.2	80.9-97.7
E	55.9-71.5	101-122	102-124	-	-	-

D は 3 x 200mg の MOTRIN<sup>(登録商標)</sup> IB

E は 1 x 600mg の MOTRIN<sup>(登録商標)</sup>

10

【 0 1 0 4 】

20

処置 ( B および C ) 対処置 E

イブプロフェン錠 1 a または 1 b ( 処置 B および C ) 6 0 0 m g の 1 回投与後のイブプロフェンへの全身暴露は、M o t r i n ( 登録商標 ) 6 0 0 m g 錠の 1 回投与後のそれに比較して同様であった。イブプロフェン錠 1 a または 1 b の 1 錠 6 0 0 m g ( 処置 A - C ) からのイブプロフェンへの曝露のピークは、M o t r i n ( 登録商標 ) 6 0 0 m g 錠からのそれに比較して有意に低かった。吸収時間はイブプロフェン錠 1 a または 1 b の 6 0 0 m g 錠 1 錠 ( 処置 B および C ) の中央 T<sub>m a x</sub> 値の 5 . 0 時間を、M o t r i n ( 登録商標 ) 6 0 0 m g 錠 1 錠の 1 . 5 時間 T<sub>m a x</sub> に比較して修正した。

【 0 1 0 5 】

30

処置 ( B および C ) 対処置 D

イブプロフェン錠 1 a または 1 b ( 処置 B および C ) 6 0 0 m g の 1 回投与後のイブプロフェンへの全身暴露は、M o t r i n ( 登録商標 ) I B 2 0 0 m g 錠の 3 回投与後のそれに比較して同様であった。イブプロフェン錠 1 a または 1 b の 1 錠 6 0 0 m g ( 処置 B および C ) からのイブプロフェンへの曝露のピークは、M o t r i n ( 登録商標 ) I B 2 0 0 m g 錠 3 錠からのそれに比較して有意に低かった。吸収時間はイブプロフェン錠 1 a または 1 b の 6 0 0 m g 錠 1 錠 ( 処置 B および C ) の中央 T<sub>m a x</sub> 値の 5 . 0 時間を、M o t r i n ( 登録商標 ) 2 0 0 m g 錠 3 錠の 1 . 0 時間 T<sub>m a x</sub> に比較して修正した。

【 0 1 0 6 】

40

上記の考察結果を図 1 8 に示す。処置 D は 4 時間目において谷への低下を伴う初期バーストを示し、2 錠目が投与された。この谷は 8 時間目に再び見られる。この谷は治療的であると考えられるイブプロフェンの最小血漿濃度から成る。約 6 . 4 - 1 0 μ g / m l の平均イブプロフェン血漿濃度は、臨床上効果的とみなされるために必要な血中イブプロフェン濃度であると考えられる。処置 E はイブプロフェンの極端な初期バーストに続き、約 6 時間目には治療的な閾値以下へ低下する着実な減退を示す。

【 0 1 0 7 】

処置 B および C は、約 0 . 5 から 1 時間目に 6 . 4 μ g / m l の濃度に達し、約 1 2 時間までその濃度を維持するイブプロフェンの初期バーストを有する。本発明は、イブプロフェンの即時放出型製剤と同様の初期バーストを提供し、その後約 1 2 時間の間イブプロフェンの平均血漿濃度を上記の 6 . 4 μ g / m l において提供する、イブプロフェンの単

50

回製剤を提供する。

【0108】

実施例21

別の実施形態において、製剤は2種類の粘度のHPMC、2種類の粒径のケイ化MCC、クロスカルメロースおよびグリシンの組み合わせ、およびステアリン酸潤滑剤を含み、このとき一体化した錠剤中に、組み合わせられたHPMCは製剤中に存在するイブプロフェンに基づき約32%存在し、ここにおいてHPMC K100LVおよびHPMC K4Mはそれぞれ重量比約2:1で存在し、およびProsolv 50およびProsolv 90としてのケイ化MCCは、重量比約2:1で組み合わせられた濃度が製剤中に存在するイブプロフェンに基づき約50%存在した。

【0109】

【表20】

実施例21	mg/錠剤
HPMC K4M	125
HPMV K100LV	65
MCC (Prosolv SMCC 50, 約60um)	200
MCC (Prosolv SMCC 90, 約110um)	100
クロスカルメロースナトリウム (AcDiSol)	35
グリシン	50
イブプロフェン, (90グレード)	600
二酸化ケイ素	12
ステアリン酸	12
総量	1199

【0110】

全ての成分は30-メッシュスクリーンを通した。イブプロフェンをV-ブレンダー中で6mgのシリカと約1:100の比において前混合した。得られた前混合イブプロフェン粉末を残りの賦形剤と混合した。得られた粉末を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。図19に示されるこの実施例の結果は、本発明がバースト効果と、それに続く16時間にわたる残存物質の持続的放出を含むin vitroでの放出特性を可能にすることを示す。この持続的放出は2時間以内に起こる30%の放出よりも多い。

【0111】

実施例22

別の実施形態において、製剤は2種類の粘度のHPMC、2種類の粒径のケイ化MCC、クロスカルメロースおよびグリシンの組み合わせ、およびステアリン酸潤滑剤を含んだ。この製剤の比率は実施例21の製剤の比率と同様であるが、得られた一体化錠剤が含む量は実施例21の量の約半分である。従ってこの製剤は、基本的に実施例21と同じ成分を有する2錠の投与量単位を含んだ。

【0112】

【表21】

実施例22	mg/錠剤
HPMC K4M	63
HPMV K100LV	33
MCC (Prosolv SMCC 50, 約60um)	100
MCC (Prosolv SMCC 90, 約110um)	50
クロスカルメロースナトリウム (AcDiSol)	18
グリシン	25
イブプロフェン, (90グレード)	300
二酸化ケイ素	6
ステアリン酸	6
総量	600

【0113】

全ての成分は30-メッシュスクリーンを通した。イブプロフェンを3mgのシリカとV-ブレンダー中で約1:100の比において前混合した。乾燥前混合粉末を残りの賦形

剤と混合した。得られた粉末を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

【 0 1 1 4 】

この実施例の結果は本発明がバースト効果、およびそれに続く残存物質の持続的放出を含む *in vitro* での放出特性を可能にすることを示す。

【 0 1 1 5 】

実施例 2 3

この製剤は実施例 2 1 に例示されたように、2 種類の異なった粘度の H P M C、および 2 種類の異なった粒径のケイ化 M C C、クロスカルメロースおよびグリシンの組み合わせを含んだ。この製剤中にケイ化 M C C は、存在するイブプロフェンに基づき約 4 2 % の濃度で存在し、P r o s o l v 5 0 の P r o s o l v 9 0 に対する重量比は約 1 : 1 . 5 であった。

10

【 0 1 1 6 】

【 表 2 2 】

実施例23	mg/錠剤
HPMC K4M	125
HPMV K100LV	65
MCC (Prosolv SMCC 50, approx 60um)	100
MCC (Prosolv SMCC 90, approx 110um)	150
クロスカルメロースナトリウム (AcDiSol)	35
グリシン	50
イブプロフェン, (90グレード)	600
二酸化ケイ素	12
ステアリン酸	12
総量	1049

20

【 0 1 1 7 】

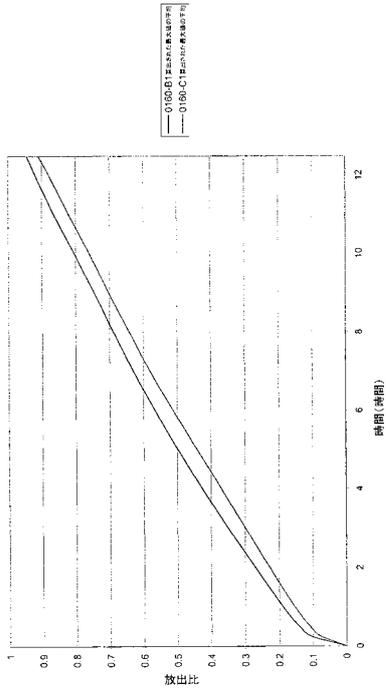
全ての成分は 3 0 - メッシュスクリーンを通した。イブプロフェンを 6 m g のシリカと V - プレンダー中で約 1 : 1 0 0 の比において前混合した。その後乾燥前混合イブプロフェン粉末を残りの賦形剤と混合した。得られた粉末を従来技術を用いて錠剤に圧縮した。

【 0 1 1 8 】

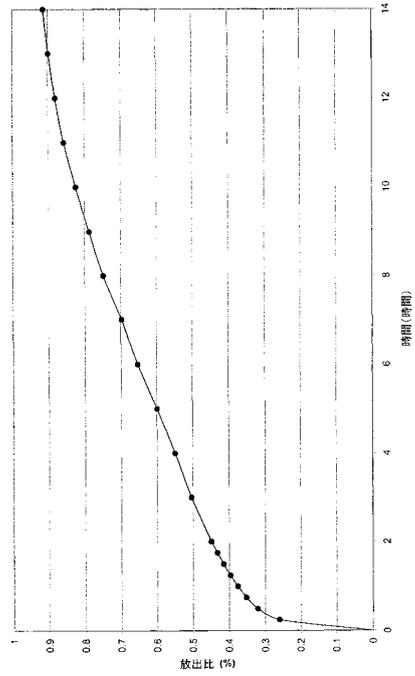
この実施例の結果は本発明がバースト効果、およびそれに続く残存物質の持続的放出を含む *in vitro* での放出特性を可能にすることを示す。

30

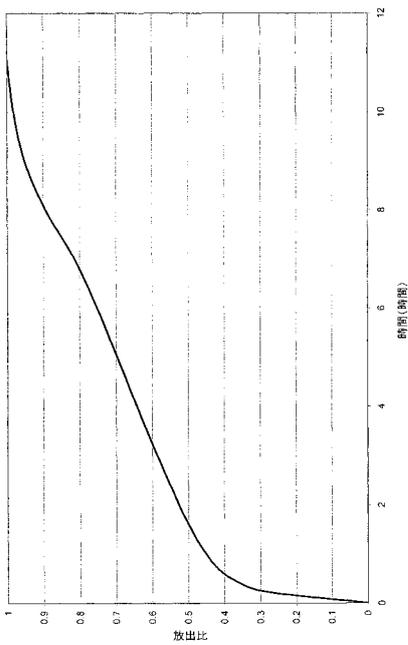
【 図 1 】



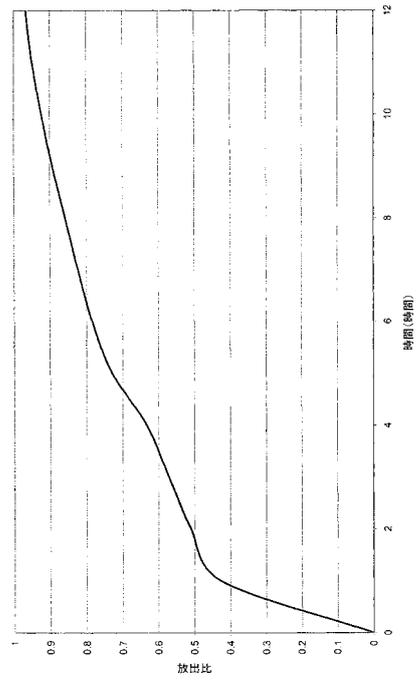
【 図 2 】



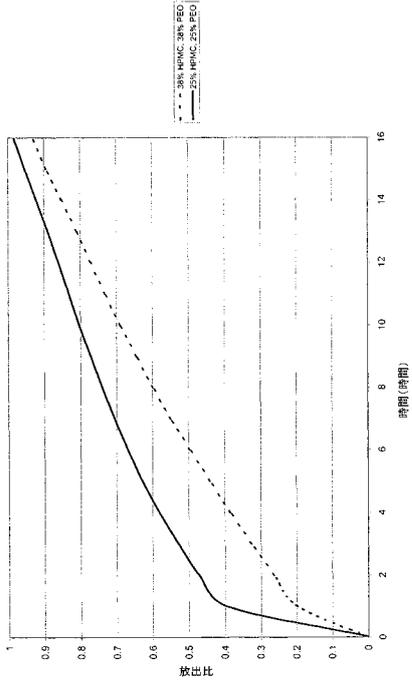
【 図 3 】



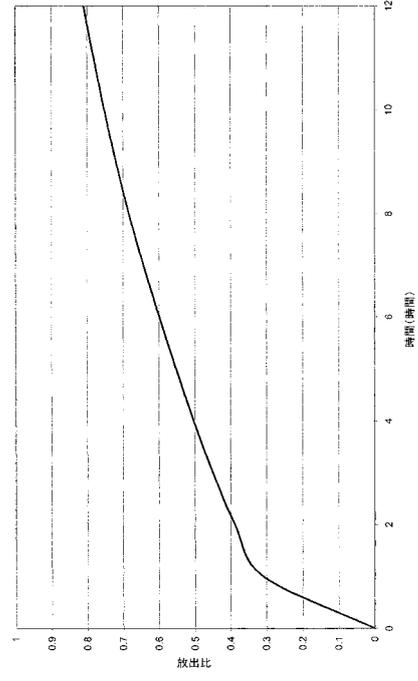
【 図 4 】



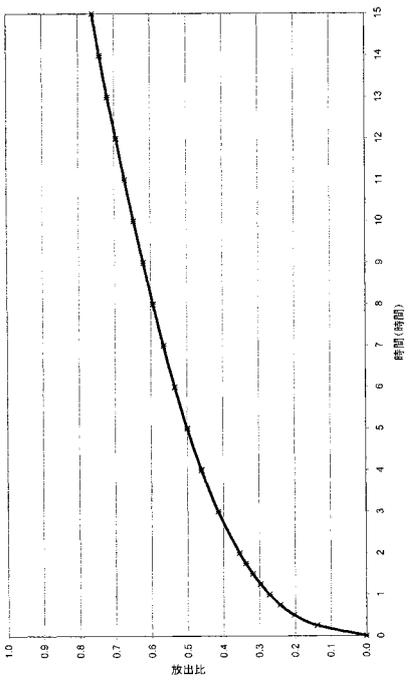
【 図 5 】



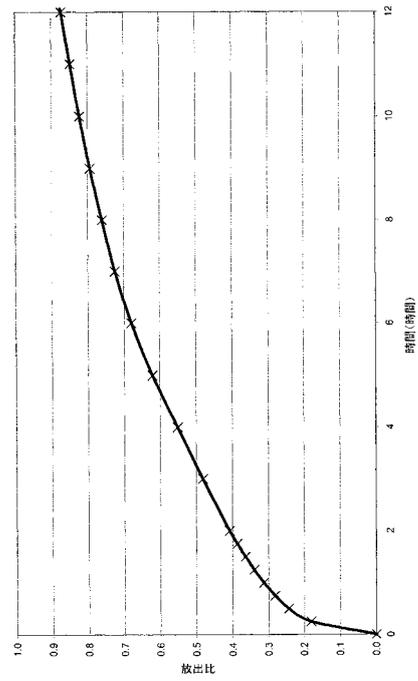
【 図 6 】



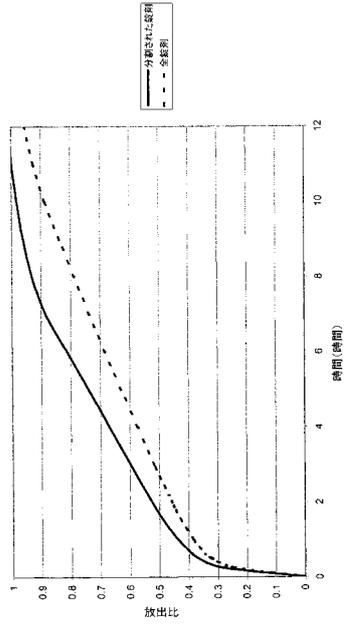
【 図 7 】



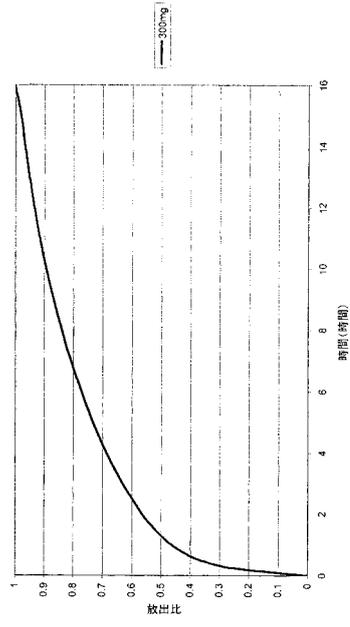
【 図 8 】



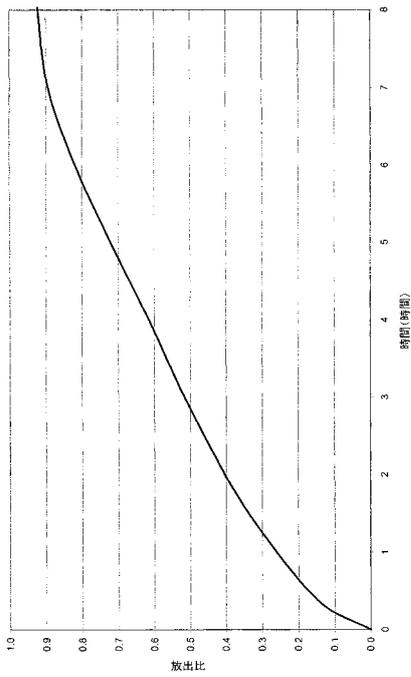
【図 9】



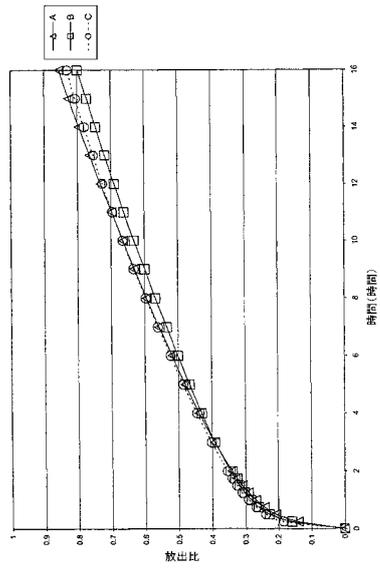
【図 10】



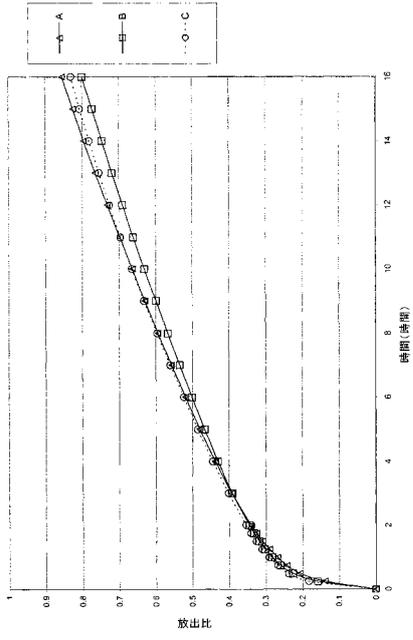
【図 11】



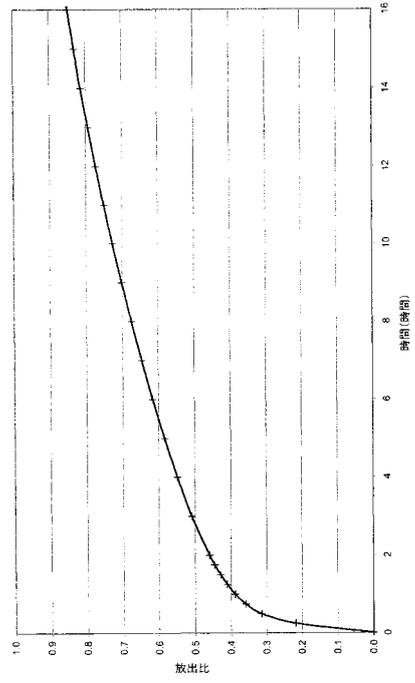
【図 12】



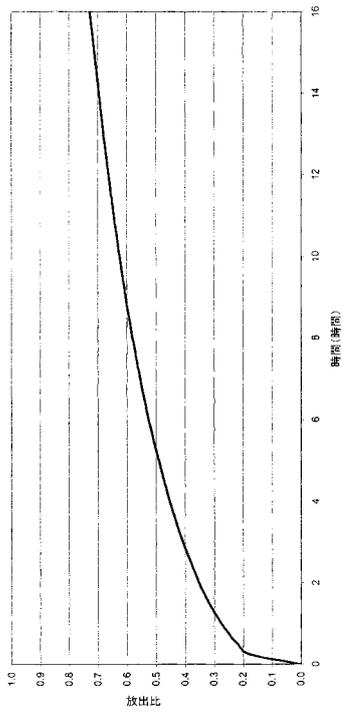
【図 13】



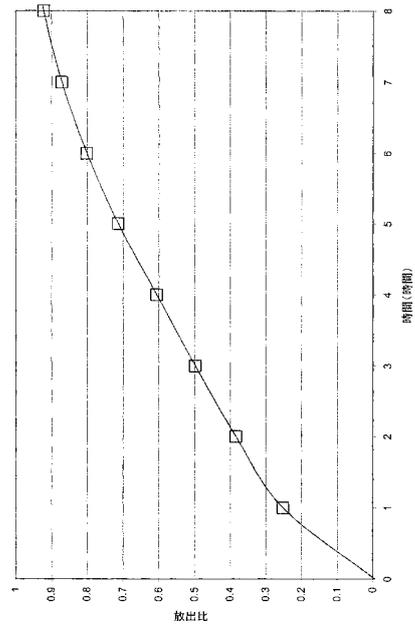
【図 14】



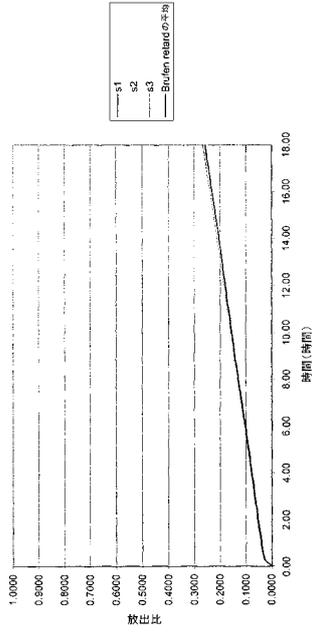
【図 15】



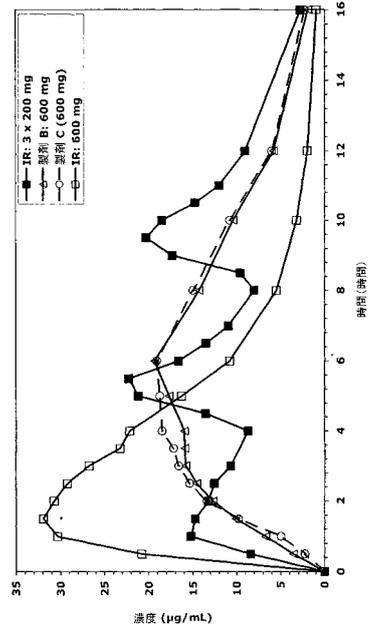
【図 16】



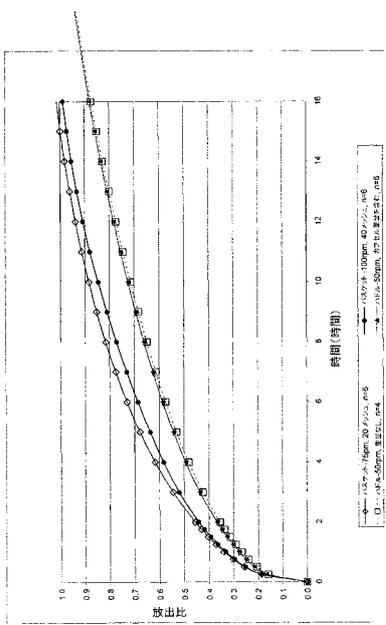
【 図 17 】



【 図 18 】



【 図 19 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2007/024496
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/22      A61K9/26      A61K9/16      A61K31/192		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/039692 A (SCOLR PHARMA INC [US]; HITE MICHAEL [US]; FEDERICI CATHY [US]; BRUNELL) 13 April 2006 (2006-04-13) examples 1-3	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		*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 *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 *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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the International search 19 June 2008		Date of mailing of the International search report 18/07/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Giménez Miralles, J

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2007/024496

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006039692 A	13-04-2006	AU 2005292185 A1	13-04-2006
		CA 2582150 A1	13-04-2006
		EP 1793809 A2	13-06-2007
		JP 2008515802 T	15-05-2008
		KR 20070064352 A	20-06-2007
		US 2006068009 A1	30-03-2006

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
	A 6 1 P	19/02	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ハイト, マイケル

アメリカ合衆国 ワシントン州 9 8 1 1 8, シアトル, スピアプレイスサウス 9 2 3 7

(72) 発明者 フェデリキ, キャシー

アメリカ合衆国 ワシントン州 9 8 1 1 2, シアトル, イーストパイク 2 3 1 2

(72) 発明者 ブルネリー, アラン

アメリカ合衆国 ワシントン州 9 8 0 7 7, ウッディンビル, ノースイースト, 1 9 4 番アベニュー 1 4 1 0 4

(72) 発明者 ターナー, スティーブン

アメリカ合衆国 ワシントン州 9 8 0 6 5, スノカルミー, サウスイーストカーティスドライブ 3 4 6 2 0

F ターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC05 DD25A DD51A EE31A EE32A FF31

4C206 AA01 AA02 DA24 MA03 MA05 MA55 MA72 NA12 ZA96 ZB11

ZB15