

(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2012-530781  
(P2012-530781A)

(43) 公表日 平成24年12月6日(2012.12.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2012-517628 (P2012-517628)  
 (86) (22) 出願日 平成22年6月21日 (2010. 6. 21)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年2月20日 (2012. 2. 20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/039346  
 (87) 国際公開番号 W02011/005478  
 (87) 国際公開日 平成23年1月13日 (2011. 1. 13)  
 (31) 優先権主張番号 61/219, 149  
 (32) 優先日 平成21年6月22日 (2009. 6. 22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 309040701  
 ワイス・エルエルシー  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O  
 7 9 4 0 . マジソン, ファイブ ジラルダ  
 ファームズ  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100075270  
 弁理士 小林 泰  
 (74) 代理人 100080137  
 弁理士 千葉 昭男  
 (74) 代理人 100096013  
 弁理士 富田 博行  
 (74) 代理人 100128750  
 弁理士 廣瀬 しのぶ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イブプロフェンナトリウムタブレット、およびイブプロフェンナトリウムを含有する医薬組成物の製造方法

(57) 【要約】

イブプロフェンナトリウム組成物、ならびにイブプロフェンナトリウムを含むタブレットおよびカプレットの製造方法を記載する。この配合物は、低いナトリウム含量を有するタブレットの形成を可能にし、さらに、卓越した溶解性および生物学的利用能の特性と合わせて、改良された物理的安定性、高いタブレット硬度および高い強度を示すタブレットを提供するので、有利である。許容できない数の欠陥タブレットなしにそれらを大量に製造できるので、この配合物および方法はさらに有利である。

【選択図】 図 1

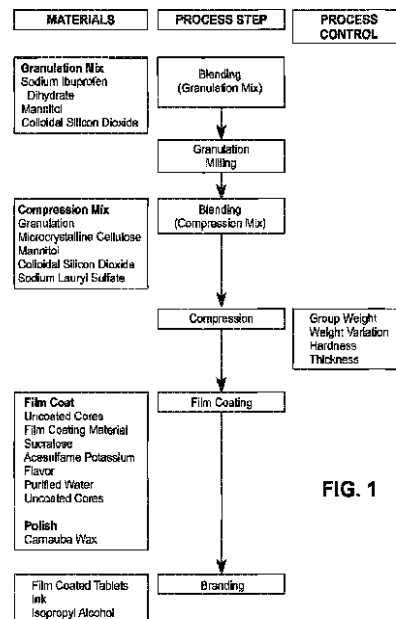


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

コアを含む医薬組成物であって、コアがイブプロフェンナトリウムを含み、組成物が低いナトリウム含量を有する、医薬組成物。

## 【請求項 2】

さらに少なくとも 1 つのコーティングを含むタブレットまたはカプレットの形の、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

コアを含む医薬組成物であって、コアがイブプロフェンナトリウムを含み、組成物が約 1 : 1 のイブプロフェンナトリウム - 対 - 総ナトリウム含量の比率を有する、医薬組成物。

10

## 【請求項 4】

コーティングされたコアを含む医薬組成物であって、コアがイブプロフェンナトリウムを含み、コーティングされたコアが 23 mg / 投与単位未満のナトリウム含量を有する、医薬組成物。

## 【請求項 5】

コア 2 つを摂取したヒトにより得られるイブプロフェンの  $T_{max}$  が約 40 分以下である、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

コアがさらに少なくとも 1 種類の結合剤を含む、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 7】

コアがさらに少なくとも 2 種類の結合剤を含む、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

タブレットコアのイブプロフェンナトリウムが 2 水和物の形で存在する、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

イブプロフェンナトリウム 2 水和物が医薬組成物のコアの重量を基準として 50 から 90 重量%までの量で存在する、請求項 8 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 10】

イブプロフェンナトリウム 2 水和物が医薬組成物のコアの重量を基準として 60 から 80 重量%までの量で存在する、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

イブプロフェンナトリウム 2 水和物が医薬組成物のコアの重量を基準として 60 から 70 重量%までの量で存在する、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

さらに、1 種類以上の追加の賦形剤を医薬組成物のコアの重量を基準として 0.1 から 20 重量%の量で含む、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

さらに、1 種類以上の医薬的に許容できる結合剤および他の賦形剤が、医薬組成物のコアの重量を基準として 10 から 50 重量%までの量で存在する、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 14】

30 N より大きい硬度を有する、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 15】

40 N より大きい硬度を有する、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 16】

80 N より大きい硬度を有する、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 17】

50

1種類以上の医薬的に許容できるコーティングが、医薬組成物のコアの重量を基準として0.1から10重量%までの量で存在する、請求項2～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

低い1日ナトリウム含量をもたらすイブプロフェンナトリウムのコアを含む医薬組成物の製造方法であって、医薬組成物を圧縮して30Nより大きい硬度を有するコアにする段階を含む方法。

【請求項19】

イブプロフェンナトリウムを含有するコアを含む医薬組成物の製造方法であって、イブプロフェンナトリウムおよび1種類以上の賦形剤を圧縮してコアにし、このコアをコーティングする段階を含み、このコーティングしたコアは30Nより大きい硬度を有し、このコーティングしたコアは23mg/投与単位未満のナトリウム含量を有する方法。

10

【請求項20】

コアを含む医薬組成物の製造方法であって、コアはイブプロフェンナトリウムを含み、組成物は約11:1のイブプロフェンナトリウム - 対 - 総ナトリウム含量の比率を有する方法。

【請求項21】

組成物が140mg/日未満の最大1日ナトリウム含量をもたらす、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

コア2つを摂取したヒトにより得られるイブプロフェンの $T_{max}$ が約40分以下である、請求項20に記載の方法。

20

【請求項23】

コアがさらに少なくとも1種類の結合剤および少なくとも1つのコーティングを含み、医薬組成物がタブレットまたはカプレットの形である、請求項20または22に記載の方法。

【請求項24】

コアがさらに少なくとも1種類の結合剤を含む、請求項22または22に記載の方法。

【請求項25】

コアのイブプロフェンナトリウムが2水和物の形で存在する、請求項20または22に記載の方法。

30

【請求項26】

イブプロフェンナトリウム2水和物が医薬組成物のコアの重量を基準として50から90重量%までの量で存在する、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

イブプロフェンナトリウム2水和物が医薬組成物のコアの重量を基準として少なくとも60～90重量%の量で存在する、請求項25に記載の方法。

【請求項28】

イブプロフェンナトリウム2水和物が医薬組成物のコアの重量を基準として60から80重量%までの量で存在する、請求項25に記載の方法。

40

【請求項29】

圧縮した組成物が40Nより大きい硬度を有する、請求項22または24に記載の方法。

【請求項30】

圧縮した組成物が80Nより大きい硬度を有する、請求項22または24に記載の方法。

【請求項31】

医薬的に許容できる1種類以上の結合剤および他の賦形剤の量が、医薬組成物のコアの重量を基準として10から50重量%までの量で存在する、請求項22または24に記載の方法。

50

## 【請求項 3 2】

1 種類以上の医薬的に許容できるコーティングが、医薬組成物のコアの重量を基準として 0.1 から 10 重量%までの量で存在する、請求項 2 2 または 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 3 3】

400 mg 等量のイブプロフェンを摂取したヒトにより得られるイブプロフェンの  $T_{max}$  が約 40 分以下であるイブプロフェンナトリウムコアを含む医薬組成物。

## 【請求項 3 4】

40 N より大きい硬度を有する、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

## 【0001】

本発明は、他の市販イブプロフェンナトリウム (sodium ibuprofen) 剤形と比較して低いナトリウム含量をもつ、新規なイブプロフェンナトリウムコアおよびコーティングしたタブレット/カプレット組成物、ならびにそのようなイブプロフェンナトリウムコアおよび対応する医薬的に許容できる組成物を製造する方法に関する。これらのイブプロフェンナトリウムコア、ならびにイブプロフェンナトリウム組成物および配合物のコーティングしたコアは、患者に対してタブレット/カプレット組成物を基準として 140 mg / 日未満の最大 1 日ナトリウム含量をもつタブレット/カプレットコアの形成を可能にし、さらに、卓越した溶解性および生物学的利用能の特性と関連および均衡して、改良された物理的安定性、高いタブレット/カプレット硬度および高いイブプロフェンナトリウムコア強度を示すイブプロフェンナトリウムタブレット/カプレットコアおよび対応するコーティングしたイブプロフェンナトリウムコアを提供するので、有利である。この医薬的に許容できるイブプロフェンナトリウムコアおよびコーティングしたコア組成物、配合物、およびその製造方法は、許容できない数の欠陥タブレットなしにそれらを商業的に大量生産できるので、さらに有利である。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

イブプロフェンの固体剤形は周知である。イブプロフェンのタブレット組成物は市販されているが、タブレットの圧縮性、安定性および崩壊性が乏しいことは、依然として配合上の重大な問題である。低い圧縮力下で圧縮することによって形成されたタブレットは高い圧縮力によって形成されたタブレットよりやはり速やかに溶解するのが一般的であるが、低い圧力下で製造されたタブレットはしばしば高い脆砕性 (friability) をもつ。国際特許出願公開 No. WO 2004/035024 A1 は、イブプロフェンナトリウムの剤形の代表例である。しかし、これらの錠剤は十分ではあるが最適ではない硬度をもつにすぎず、かつ大きな総ナトリウム含量を含み、これは患者、特にそのような一般用医薬品を頻りに日常的に使用する者にとって有利ではない。さらに、摂取前のそのようなタブレットの脆さ (crumbling) および破損 (breakage) は、錠剤当たりの有効成分の投与量に関して不確実さ、ならびにピッキングおよび粘着を含めたコア欠陥を生じる可能性がある。さらに、高い脆砕性はタブレット破損の原因ともなり、工場での取扱い中にむだが生じる。

30

## 【先行技術文献】

40

## 【特許文献】

## 【0003】

【特許文献 1】 WO 2004/035024 A1

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

本発明は、先行技術に伴うこれらおよび他の問題点に対処する。本発明は、市販のイブプロフェンナトリウム剤形と比較して低いナトリウム含量をもつ改良されたイブプロフェンナトリウムタブレットコアを提供し、さらに、卓越した溶解性、低い脆砕性および高い安定性と均衡した最適硬度をもち、かつ原価効率の良い製造方法という利点が付加された

50

タブレット/カプレットを提供する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、組成物を基準として低いナトリウム含量をもつイブプロフェンナトリウムを含有するコアを含む医薬組成物を、有利に提供する。本発明は、さらに少なくとも1つのコーティングを含むタブレットまたはカプレットの形の医薬組成物を提供し、その際、該コア2つを摂取したヒトにより得られるイブプロフェンの $T_{max}$ は約40分以下である。本発明は、コアがさらに少なくとも1種類の結合剤を含む医薬組成物を提供する。本発明は、コアのイブプロフェンナトリウムが2水和物の形で存在し、その際、イブプロフェンナトリウム2水和物が医薬組成物のコアの重量を基準として50から90重量%の量で存在する、医薬組成物を提供する。本発明は、コーテッドタブレットまたはコーテッドカプレットの形の医薬組成物を提供し、この医薬的に許容できる組成物の水溶液のpHは二酸化炭素を含まない水40mL中、25℃で6.0から8.0までの範囲である。本発明は、さらに1種類以上の追加の賦形剤を医薬組成物のコアの重量を基準として0.1から20重量%までの量で含み、1種類以上の医薬的に許容できる結合剤および他の賦形剤が医薬組成物のコアの重量を基準として10から50重量%までの量で存在する、医薬組成物をも提供する。本発明は、30Nより大きい硬度をもち、1種類以上の医薬的に許容できるコーティングが医薬組成物のコアの重量を基準として0.1から10重量%までの量で存在する、医薬組成物を提供する。本発明は、患者に対して140mg/日未満(約134mg/日未満を含む)の総1日ナトリウム含量をもつ医薬組成物を提供し、イブプロフェンナトリウムによる処置を必要とする患者に対して1日に6投与量で22.3mg/投与単位のナトリウム含量を与える。本発明は、140mg/日未満の低い1日ナトリウム含量をもつイブプロフェンナトリウムコアを含み、このコア2つを摂取したヒトにより得られるイブプロフェンの $T_{max}$ が約40分以下である医薬組成物を製造する方法を提供し、この方法はさらに、その医薬組成物を圧縮して30Nより大きい硬度をもちコアにする段階を含む。高いイブプロフェンナトリウムコア強度および硬度をもち、市販のイブプロフェンナトリウム配合物と比較して低いナトリウム含量をもつイブプロフェンナトリウムコアならびに対応するコーティングされたタブレットおよびカプレットを製造するための医薬的に許容できる組成物および方法が提供され、さらに、卓越した溶解プロフィールおよび生物活性をもつイブプロフェンナトリウムタブレットが提供される。本発明はさらに、イブプロフェンナトリウム組成物を製造する方法を提供する。この方法は、イブプロフェンナトリウムを適切な賦形剤と組み合わせることを含む。さらに、タブレットおよびカプレットを大規模バッチで最も効率的に製造するために最適化した、タブレットおよびカプレットの製造方法が提供される。

10

20

30

【0006】

以下の詳細な記述、実施例および図面は、本発明およびその利点をさらに詳述する。

図面の説明

表1は、イブプロフェンナトリウムタブレット医薬品の代表的組成および配合物中の賦形剤の機能を示す。

【0007】

表2は、乳糖を含有するイブプロフェンナトリウムタブレット医薬品の代表的組成および配合物中の賦形剤の機能を示す。

表3は、256.25mgコーテッドタブレットを製造するための代表的イブプロフェンナトリウム配合物をまとめたものである。

【0008】

表4は、256.27mgコーテッドタブレットを製造するための乳糖を含有する代表的イブプロフェンナトリウム配合物をまとめたものである。

表5は、コーティングされたイブプロフェンナトリウムのタブレットおよびカプレットを製造するためのコーティング系をまとめたものである。

【0009】

40

50

表 6 は、イブプロフェンナトリウムコアを製造するためのローラー圧密 (compaction) パラメーターをまとめたものである。

表 7 は、イブプロフェンナトリウムタブレット圧縮 (compression) データをまとめたものである。

【 0 0 1 0 】

表 8 は、イブプロフェンナトリウムカプレット圧縮データをまとめたものである。

表 9 は、イブプロフェンナトリウムのコーテッドタブレットに関する硬度データをまとめたものである。

【 0 0 1 1 】

表 10 は、イブプロフェンナトリウムのコーテッドタブレットに関する硬度データをまとめたものである。

10

表 11 は、工程内イブプロフェンナトリウムタブレット統計値をまとめたものである。

【 0 0 1 2 】

表 12 は、工程内イブプロフェンナトリウムタブレット硬度データをまとめたものである。

表 13 は、工程内イブプロフェンナトリウムカプレット硬度データをまとめたものである。

【 0 0 1 3 】

表 14 は、乳糖を含有するイブプロフェンナトリウムバッチに関するバルク脆砕性データをまとめたものである。

20

表 15 ( a )、3 ( b ) および 3 ( c ) は、イブプロフェンナトリウムタブレットの代表的組成を示す。これらの配合物を、実施例 4 に開示する生物学的試験に用いた。

【 0 0 1 4 】

表 16 は、イブプロフェンナトリウム投薬試験データをまとめたものである。

表 17 は、I B U 薬物動態パラメーターをまとめたものである。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 5 】

【 図 1 】 図 1 は、2 5 6 . 2 5 m g イブプロフェンナトリウムタブレットの製造のための代表的なフローチャートを示す。

【 図 2 】 図 2 は、実施例 4 の生物学的試験からの経時的な平均イブプロフェン血漿濃度測定値を示す。基本型 I ~ I I I は、それぞれ実施例 1 0 からの配合物 I ~ I I I ( 表 1 5 ( a ) ~ 1 5 ( c ) ) に対応する。

30

【 図 3 】 図 3 は、実施例 4 の生物学的試験からの経時的な平均イブプロフェン血漿濃度測定値を示す ( 半対数目盛 ) 。基本型 I ~ I I I は、それぞれ実施例 1 0 からの配合物 I ~ I I I ( 表 1 5 ( a ) ~ 1 5 ( c ) ) に対応する。

【 図 4 】 図 4 は、実施例 4 の生物学的試験からの最初の 2 時間にわたる平均イブプロフェン血漿濃度測定値を示す。基本型 I ~ I I I は、それぞれ実施例 1 0 からの配合物 I ~ I I I ( 表 1 5 ( a ) ~ 1 5 ( c ) ) に対応する。

【 図 5 】 図 5 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 2 5 / 6 0 % 相対湿度 ( R H ) における安定性データをまとめたものである。

40

【 図 6 】 図 6 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 2 5 / 6 0 % 相対湿度 ( R H ) および 2 5 / 6 0 % 相対湿度 ( R H ) S における安定性データをまとめたものである。

【 図 7 】 図 7 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 3 0 / 6 5 % 相対湿度 ( R H ) および 3 0 / 6 0 % 相対湿度 ( R H ) S における安定性データをまとめたものである。

【 図 8 】 図 8 は、イブプロフェンナトリウムの組成物に関する 3 0 / 6 5 % 相対湿度 ( R H ) および 3 0 / 6 5 % 相対湿度 ( R H ) S における溶解性データをまとめたものである。

【 図 9 】 図 9 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 4 0 / 7 5 % 相

50

対湿度 (RH) および 30 / 60 % 相対湿度 (RH) U における溶解性データをまとめたものである。

【図 10】図 10 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 40 / 75 % 相対湿度 (RH) および 40 / 75 % 相対湿度 (RH) S における溶解性データをまとめたものである。

【図 11】図 11 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 25 / 60 % 相対湿度 (RH) U における溶解性データをまとめたものである。

【図 12】図 12 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 25 / 60 % 相対湿度 (RH) および 25 / 60 % 相対湿度 (RH) S における溶解性データをまとめたものである。

【図 13】図 13 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 30 / 65 % 相対湿度 (RH) および 30 / 60 % 相対湿度 (RH) U における溶解性データをまとめたものである。

【図 14】図 14 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 30 / 65 % 相対湿度 (RH) および 30 / 65 % 相対湿度 (RH) S における溶解性データをまとめたものである。

【図 15】図 15 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 40 / 75 % 相対湿度 (RH) および 30 / 60 % 相対湿度 (RH) U における溶解性データをまとめたものである。

【図 16】図 16 は、イブプロフェンナトリウムの組成物のロットに関する 40 / 75 % 相対湿度 (RH) および 40 / 75 % 相対湿度 (RH) S における溶解性データをまとめたものである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、圧縮により製造したイブプロフェンナトリウムコアおよび対応するコーティングしたタブレットおよびカプレットを提供する。本明細書に述べる成分および方法によって、急速溶解性および卓越したタブレット強度を含む有利な特性を備えたタブレットおよびカプレットを製造できる。本明細書中で用いる語“タブレット”は、錠剤、カプレット、カプセル形錠剤、丸剤、または他のいずれかのその同義語を含むものとする。さらに、“タブレット”は、小さな、本質的に固体ペレットの形のいずれかの形状の薬理的組成物を表わす。タブレットの形状は円筒形、球形、長方形、カプセル形または不規則であってもよい。

【0017】

本明細書中で用いる用語“約” (about または approximately) は、数値の性質およびそれを測定する方法が与えられれば、特定の数値が当業者に許容できるある範囲をもつ可能性があることを意味する。

【0018】

タブレット強度は一般に直径圧縮試験 (Brazilian 試験とも呼ばれる) により測定される。たとえば、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 3rd Edition, Vol. 1, Edited by Larry Augsburger and Stephen Hoag, pg 606 を参照。タブレットがある様式で破断する (fracture) 場合、結果を引張り強さとして評価することができる。より一般的には、タブレットが破損する (break) ピーク負荷を破砕強さ (crushing strength) または破砕力 (crushing forth) と呼ぶ。ニュートン (N) はこの測定値の SI 単位であるが、ストロングコブユニット (Strong Cobb Unit) (SCU) およびキロポンド (Kp) が時に用いられる。適切な強度のタブレットを得ることは、圧縮後の取扱い中、フィルムコーティング中、および包装製品を輸送する際に、破損を避けるために重要である。

【0019】

本発明のタブレットは、1種類以上の水溶性賦形剤をも含有する。賦形剤は、イブプロフェンナトリウムコアまたはコーティング中の有効成分以外のいずれかの成分であり、結合剤、希釈剤、崩壊剤、着香剤、着色剤、流動促進剤、酸性化剤 (souring agent) およ

10

20

30

40

50

び甘味剤を含む。

【0020】

本発明の目的に関して、“結合剤”は、顆粒を形成するために、および/または圧縮中に凝集圧密を促進するために、造粒の前または途中に添加する1種類以上の成分を表わす。本発明の結合剤には、少なくとも微結晶性セルロース(MCC)およびマンニトールが含まれる。MCCは、水中で剪断されてきわめて安定なチキソトロピックゲルを形成する無数の不溶性微結晶からなる三次元マトリックスを形成する成分である。天然物として、それは安定、安全かつ生理的に不活性であることが証明されている。微結晶性セルロース(MCC)は、その独特な圧縮適性および収容能(carrying capacity)のため、タブレット製造技術分野で知られている。それは固体剤形のための賦形剤として卓越した特性を示す。それは広範囲の圧縮圧力下で良好に圧密され、高い結合能をもち、きわめて硬く安定ではあるけれどもなお急速に崩壊するタブレットを形成する。他の利点には、低い脆砕性、固有滑沢性、およびすべての結合剤のうち最高の希釈能力が含まれる。これらの特性のため、MCCはローラー圧密、直接圧縮、および湿式造粒により製造される配合物のための充填剤および結合剤として特に価値がある。マンニトール、好ましくは中等度の粒度をもつ噴霧乾燥したD-マンニトールも、良好な圧縮適性を備えた卓越した希釈剤-結合剤である。二酸化ケイ素もその結合特性が認識されており、本発明において使用される。さらに、本発明において考慮する組成物を配合するために他の結合剤を添加できることは、当業者に自明であろう。

10

【0021】

タブレットは1種類以上の流動促進剤を含有することもでき、これらは粉末ブレンドの流動性を改善し、タブレット重量変動を最小限に抑える。二酸化ケイ素などの流動促進剤を本発明に使用できる。さらに、本発明において意図する組成物を配合するために他の流動促進剤の添加または代替が可能であることは、当業者に自明であろう。

20

【0022】

さらに、本発明のタブレットは、圧縮後に仕上がったタブレットをダイから突き出すのを容易にするために、かつタブレットがパンチ面および相互に粘着するのを阻止するために、滑沢剤を含有することができる。本発明において考慮する2種類のそのような成分は、MCCおよびラウリル硫酸ナトリウムである。さらに、有効成分としてのイブプロフェンナトリウムの独特の特性は、それ自体が良好な滑沢剤であることである。さらに、本発明において意図する組成物を配合するために他の滑沢剤の添加または代替が可能であることは、当業者に自明であろう。

30

【0023】

本明細書中で用いる用語“崩壊剤”は、水(または水を含有するインピボ流体)中での本発明の医薬配合物を含む医薬組成物の崩壊を助成する1種類以上の物質を表わす。ある態様において、崩壊剤成分は、微結晶性セルロース(MCC)と、クロスボイドン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウム、イオン交換樹脂、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸カルシウム、炭酸金属塩、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、またはリン酸カルシウムのうち1種類以上とを含む。さらに、本発明において意図する組成物を配合するために他の崩壊剤の添加または代替が可能であることは、当業者に自明であろう。

40

【0024】

本明細書中で希釈剤は、タブレットおよびカプレットに有効薬物のほかに添加される不活性成分または充填剤を広く表わす。マンニトールおよびMCCは、それらの他の特性と共に考慮される希釈剤である。さらに、本発明において意図する組成物を配合するために他の希釈剤の添加または代替が可能であることは、当業者に自明であろう。

【0025】

さらに、場合により、医薬配合物中に慣用される他の物質、たとえば着香剤(たとえば、バーントシュガー(burnt sugar)フレーバー、ストロベリーアロマ、ラズベリーアロマ、チェリーフレーバー、マグナスweet 135(magnasweet 135)、キーライムフレ

50



ーバー (key lime flavor)、グレープフレーバー、果実エキス、およびプロスイート (prosweet)、フレーバー増強剤および甘味剤 (たとえば、スクラロース (sucralose)、アスパルテーム (aspartame)、サッカリンナトリウム、ソルビトール、ブドウ糖、ショ糖)、酸性化剤 (たとえばクエン酸)、色素または着色剤を含有させることができる。さらに、本発明において意図する組成物を配合するために他の希釈剤の添加または代替が可能であることは、当業者に自明であろう。

#### 【0026】

本明細書中で用いる“低いナトリウム含量を有する”は、140 mg / 日未満の最大1日ナトリウム含量をもたらす、医薬的に許容できる組成物を表わす。21 CFR 201.64 “Labeling Requirements for Over-the-Counter Drugs”は、OTC医薬品におけるナトリウム含量の問題を検討している。最大1日量が140 mg / 日を超えるナトリウムを含有する場合は、警告を示さなければならない。経口摂取を意図したOTC医薬品のラベリングは、その製品の表示された最大1日量中に存在するナトリウムの量が140 mg / 日を超えるならば、“警告 (Warning)” (または、それが追加の警告表記を伴う場合は“警告 (Warnings)”) のタイトルのもとに下記の表記を含むべきである: “ナトリウム制限食を摂っている場合は使用前に医師に相談すること (Ask a doctor before use if you have [in bold type] [bullet]<sup>1</sup>a sodium-restricted diet)”。本明細書に開示する発明の利点のひとつは、そのような警告が必要ないことである。合計140 mg / 日のナトリウムを多数回量に分けて摂取できることが考慮される。たとえば、実施例2に、256.27 mgのイブプロフェンナトリウムを含有するタブレットを開示する。これは、200 mg量のイブプロフェンと等量である。少量のナトリウムしか含有しない賦形剤を用いると、実施例2による単一のタブレットまたはカプレットは約23 mg / 投与単位のナトリウム含量をもたらすであろう。このタブレットを摂取すると、個体は6単位量を摂取してもなお1200 mg / 日の最大1日許容OTCイブプロフェン用量および140 mg / 日のナトリウム閾値未満の両方を下回る。本発明によれば、本発明の組成物中に少量の追加ナトリウム、たとえば実施例2からのラウリル硫酸ナトリウム (SLS) が存在する可能性が考慮される。しかし、本発明の組成物はなお140 mg / 日未満の合計ナトリウム含量をもたらすであろう。

#### 【0027】

製薬企業は、タブレット配合物に医薬を配合するために多様な方法を用いる。タブレット製造のための成分または成分サブセットの調製に関して、本明細書に開示する発明の組成物に好ましい方法はローラー圧密法である。造粒法はあらゆる利点を持ち、材料の流動挙動の改善および含量の均一性などをもたらすことができるが、ローラー圧密法は水分、溶剤または熱 (乾燥) に感受性である化合物については湿式造粒法に優る独自の利点をもつ。ローラー圧密法においては、粉末を2つの逆転ロールに供給し、これらが粉末を摩擦によりロール間に引き込み、そして粉末を圧密する。ローラー圧密法は簡単な方法に見えるが、多数の材料特性および機械変数が関与するため、基本的メカニズムは複雑である: たとえば材料の流動特性、ロール表面に対する摩擦、圧縮適性、圧密適性、弾性、通気性、ロール表面、ロール寸法、ロール圧、ロールギャップ、ロール速度、供給の方法および条件 (重力またはスクリュウ、スクリュウ設計、真空であるか否か)、ならびに供給圧力。実際に、ローラー圧密による配合およびプロセス開発は、依然として経験、試行錯誤、および実験の設計に大幅に依存している。基本的な理解に基づくけれども実際に応用することもできるローラー圧密製品のプロセス開発および大規模化方法の開発が明らかに求められている。

#### 【0028】

一般に、ローラー圧密法には制御可能な3つのパラメーターがある: ロール圧、ロールギャップ (または、ギャップ制御をしない場合は、リボン厚を供給スクリュウ速度により制御できる)、およびロール速度。粉末ブレンドが団結してリボンになるのはローラー圧密に際しての粉末内の機械的応力 (法線応力および剪断応力) の結果であるので、すべてのパラメーターをそれらと法線 (圧密) 応力および剪断応力との相互関係の検討により調

10

20

30

40

50

べる。

【0029】

本発明のタブレットをその本質的特色を保存した目的形状に成形する方法はいずれも本発明の範囲に含まれる。

タブレット組成物を調製する際のタブレット成分の混合およびミリングは、組成物が混合されて本質的に均質になるようにするいずれかの方法により達成できる。

【0030】

タブレット組成物が調製されると、それらを多様な形状に成形することができる。好ましい態様において、タブレット組成物を型に圧入する。このプロセスは、タブレット組成物を型に入れ、そして組成物がその組成物の接触している型の表面の形状になるように組成物に圧力をかけることを含むことができる。最も慣用されるタブレットプレスにおいて調整できるパラメータは、本明細書に開示する発明が意図するタブレットの最終的な強度および安定性に大きな効果を有することができる。成形用具の形状、予備圧縮強度、圧縮力、タブレット速度を含めたこれらのパラメータは調整可能であり、タブレットの硬度、ならびにコアを構成する一次粒子のピッキングおよび粘着を含めたコア欠陥に影響を及ぼす。

【0031】

他のイブプロフェンナトリウム剤形と比較した前記イブプロフェンナトリウム配合物の利点のひとつは、イブプロフェンナトリウムの配合によって、低いナトリウム含量をもつイブプロフェンナトリウムコアの形成が可能になり、さらに、卓越した溶解性および生物学的利用能の特性と合わせて、改良された物理的安定性、高いコア硬度および高いコア強度を示すタブレットが提供されることである。本発明のイブプロフェンナトリウム組成物の他の利点は、現在市販されているイブプロフェン製剤は貧溶性である酸形の有効成分を含有することである。本発明によるイブプロフェンナトリウムのコアおよび組成物のさらに他の利点は、たとえば要求される  $T_{max}$  を含めた必要な安定性および溶解性のプロフィールを備えた安定なコートッドタブレット/カプレットが提供されることである。本発明のイブプロフェンナトリウム組成物は、他の最適パラメータのほかに、改良された  $T_{max}$  をもつ。

【0032】

1 態様によれば、コアを含む医薬組成物が提供され、このコアはイブプロフェンナトリウムを含み、組成物は低いナトリウム含量をもつ。“タブレットコア”という表現は、本発明の概念において、糖またはフィルムのコートを含まないタブレットまたはカプレットを示す。

【0033】

1 態様によれば、さらに少なくとも1つのコーティングを含むタブレットまたはカプレットの形の医薬組成物が提供される。

1 態様によれば、コアを含む医薬組成物であって、コアがイブプロフェンナトリウムを含み、組成物が約 11 : 1 のイブプロフェンナトリウム - 対 - 総ナトリウム含量の比率を有する、医薬組成物が提供される。医薬組成物はさらに、コーティングされたコアを含み、そのコアはイブプロフェンナトリウムを含み、コーティングされたコアは 23 mg / 投与単位未満のナトリウム含量をもつ。さらに、そのようなコア2つを摂取したヒトにより得られるイブプロフェンの  $T_{max}$  が約 40 分以下である医薬組成物が提供される。

【0034】

1 態様によれば、コアがさらに少なくとも1種類の結合剤を含む医薬組成物が提供される。

1 態様によれば、コア組成物は少なくとも1種類の結合剤を含む。適切な結合剤の例は、糖類、たとえばショ糖、ブドウ糖、果糖および乳糖、ヘキソース類、たとえばマンニトール、キシリトール、マルチトール、ソルビトール、加水分解または酵素分解したデンプン、たとえばマルトデキストリン、シクロデキストリン類、たとえば P - および y - シクロデキストリン、ならびにその組合わせである。

10

20

30

40

50

## 【0035】

1 態様によれば、イブプロフェンナトリウムタブレットは2水和物の形で存在する。本発明に関して“イブプロフェンナトリウム水和物”という表現は、イブプロフェンナトリウム2水和物、ラセミ体イブプロフェンのナトリウム塩、ならびに鏡像異性体S(+)-イブプロフェンおよびR(-)-イブプロフェンならびにこれらの鏡像異性体の混合物のナトリウム塩を含めたイブプロフェンナトリウムのすべての水和物を含む。好ましくは、S(+)-イブプロフェンナトリウム水和物、および特にラセミ体イブプロフェンナトリウム水和物が用いられる。1 態様によれば、イブプロフェンナトリウム水和物はイブプロフェンナトリウム2水和物である。

## 【0036】

別態様によれば、他の塩形のイブプロフェンを本発明のコアおよび対応する組成物に添加できる。代表例には、イブプロフェンカルシウム、イブプロフェンカリウム、イブプロフェンリシン塩、イブプロフェンアルギニン塩、イブプロフェンの炭酸塩類、リン酸塩類、ホスフェート類、リン酸水素塩類、酸化物、水酸化物、クエン酸塩類、酒石酸塩類、酢酸塩類またはプロピオン酸塩類、特に塩基性ナトリウム塩、クエン酸三ナトリウム、酒石酸二ナトリウム、酒石酸二カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸三カルシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、プロピオン酸ナトリウムなど、塩基性アミノ酸、たとえばリシンおよびアルギニン、ならびにその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0037】

1 態様によれば、pH 6.0 ~ 8.0 をもつ、カーボネートを含まないコアおよび対応する組成物が提供される。これらのコアおよび組成物は、酸性媒質中で著しく過飽和された溶液を生成し、急速な吸収を補助する。したがって本発明は、既知のイブプロフェン医薬と比較して、作用部位でより急速に有効血中レベルおよび濃度に達し、これによって鎮痛作用の開始が促進され、かつ作用部位でより急速に最大血中レベルおよび濃度に達する。多数のインビボ試験により、一般的なイブプロフェン配合物については投与後、約1.5時間で最大血中レベルに達するにすぎないことが証明された。これに対し、本発明のタブレットについては崩壊剤なしで既に約35分後に最大血中レベルに達した。したがって本発明のタブレットは痛みを特に急速に処置することができ、鎮痛効果の開始が遅すぎる結果として患者がさらにタブレットを摂取する危険性を少なくする。

## 【0038】

1 態様によれば、イブプロフェンナトリウムタブレットは、医薬組成物の重量を基準として50から99.9重量%までの量で存在するイブプロフェンナトリウム2水和物を含む。

## 【0039】

1 態様によれば、イブプロフェンナトリウムタブレットは、医薬組成物の重量を基準として少なくとも60~90重量%の量で存在するイブプロフェンナトリウム2水和物を含む。

## 【0040】

1 態様によれば、イブプロフェンナトリウムタブレットはさらに1種類以上の賦形剤または充填剤を含む。この医薬組成物はコーテッドタブレットまたはコーテッドカプレットの形であり、この医薬的に許容できる組成物の水溶液のpHは6.0~8.0の範囲である。

## 【0041】

1 態様によれば、イブプロフェンナトリウムタブレットは、さらに、医薬組成物を基準として10から50重量%までの量で存在する1種類以上の医薬的に許容できる結合剤を含む。好ましくは、水溶性賦形剤を使用する。好ましくは適切な賦形剤の例は、糖類、たとえばショ糖、ブドウ糖、果糖および乳糖、ヘキソース類、たとえばマンニトール、キシ

10

20

30

40

50

リトール、マルチトール、ソルビトール、加水分解または酵素分解したデンプン、たとえばマルトデキストリン、シクロデキストリン類、たとえばP - およびγ - シクロデキストリン、非架橋（水溶性）ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、有機酸または無機酸のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩およびアンモニウム塩、特にナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩、たとえば塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム、ニクエン酸三マグネシウム、ニクエン酸三カルシウム、乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、リン酸水素カルシウムなどである。特に好ましい賦形剤は、ヘキソース類、たとえばソルビトールおよびマンニトール、非架橋ポリビニルピロリドン、マルトデキストリン、ならびに塩化ナトリウム、特に水溶性の非架橋ポリビニルピロリドンであり、それはイブプロフェンが胃内で沈降するのを遅延させるのにも適切であると思われる。

10

**【0042】**

1 態様によれば、医薬組成物は、糖衣またはフィルムコーティングを含む少なくとも1つのコーティングをもつコーテッドコアを含み、その際、一般的な糖衣またはフィルムコーティング材料すべてが原則的にコーティング材料として適切である。コート厚さは決定的ではない；しかし、一般にコートの割合はタブレットコアの重量を基準としてわずかに約1～10重量%であり、これには約3～6重量%が含まれる。適切なコーティングおよびコーティング材料の例は実施例中にある。

**【0043】**

1 態様によれば、イブプロフェンナトリウムのタブレット/カプレットは、30Nより大きい硬度を構成する。

1 態様によれば、イブプロフェンナトリウムのタブレット/カプレットは、40Nより大きい硬度を構成する。

**【0044】**

1 態様によれば、イブプロフェンナトリウムのタブレット/カプレットは、80Nより大きい硬度を構成する。

1 態様によれば、イブプロフェンナトリウムのタブレット/カプレットは、90Nより大きい硬度を構成する。

**【0045】**

速やかに溶解する水溶性ポリマーフィルムコートでタブレットをコーティングすることもできる。フィルムコーティング法は、薄い、均一な、一般にポリマーの膜を、通常は吹付け法により支持体に沈着させることを伴う。フィルムコーティング法の利点には、最終剤形の重量増加が最小限に抑えられること、加工時間が短縮されること、およびチップングに対する抵抗性が改善されることが含まれる。場合により、コーティング組成物は有効成分の味または臭気を遮蔽するために着香剤を含有する。さらに、艶出剤、たとえばカルナウバろうをコーティングプロセスの一部として使用できる。さらに、本発明において意図する組成物を配合するために他のコーティング材料の添加または代替が可能であることは、当業者に自明であろう。さらに、フィルムコーティング以外の方法が本発明において考慮される。

30

40

**【実施例】****【0046】****実施例 1**

下記は本発明者らが意図する配合物の態様である。イブプロフェンナトリウムタブレット200mgは、丸いベージュ色のフィルムコーティングしたタブレットであり、黒色インクでプリントされ、投与単位当たり256.25mgのイブプロフェンナトリウム2水和物を含有する（200mg量のイブプロフェンと等量）。

**【0047】**

表1は、1個のイブプロフェンナトリウムタブレット医薬品の組成、および配合物中の賦形剤の機能をまとめたものである。

50

【 0 0 4 8 】

【 表 1 】

表1：イブプロフェンナトリウムタブレット医薬品の組成

成分	等級/品質基準	単用量 (mg/du)	機能
イブプロフェンナトリウム2水和物	N/A	256.25	有効成分
コロイド状二酸化ケイ素	NF	5.00	流動促進剤、結合剤
マンニトール	USP	129	結合剤、希釈剤
微結晶性セルロース	NF	39.6	結合剤、崩壊剤、滑沢剤、 希釈剤
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	0.500	滑沢剤、湿潤剤
フィルムコーティング材料 (ヒプロメロース、コポビドン及び ポリエチレングリコール含有)	N/A	15.8	美粧タブレットフィルムコート
アセスルフェームカリウム	NF	0.0290	甘味剤
スクラロース	NF	0.0900	甘味剤
フレーバー(エチルアルコール及び プロピレングリコール含有)	N/A	0.229	着香剤
カルナウバろう	NF	0.0425	艶出剤
Opacode 黒インク	N/A	0.09	ブランド表示用
精製水	USP	N/A <sup>a</sup>	コーティング分散剤
イソプロピルアルコール	USP	N/A <sup>a</sup>	インク溶剤
合計:		446	

a. 処理中に本質的に除かれる

【 0 0 4 9 】

## 実施例 2

乳糖を含有するコーティングした200mg量のイブプロフェンナトリウムカプレットの他の組成、および配合物中の賦形剤の機能を表2にまとめる。イブプロフェンナトリウムタブレット200mgは、丸いベージュ色のフィルムコーティングしたタブレットであり、黒色インクでプリントされ、投与単位当たり256.27mgのイブプロフェンナトリウム2水和物を含有する(200mg量のイブプロフェンと等量)。

【 0 0 5 0 】

10

20

30

【表 2】

表2：イブプロフェンナトリウムタブレット医薬品の組成

成分	等級/品質基準	単用量 (mg/du)	機能
イブプロフェンナトリウム2水和物	N/A	256.27	有効成分
コロイド状二酸化ケイ素	NF	3.63	流動促進剤、結合剤
マンニトール	USP	66.1	結合剤、希釈剤
Fast Flo 乳糖	NF	85.0	結合剤、希釈剤
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	2.00	滑沢剤、湿潤剤
ステアリン酸		2.00	滑沢剤
フィルムコーティング材料 (ヒプロメロース、タルク及び ポリエチレングリコール含有)	N/A	14.6	美粧タブレットフィルムコート
アセスルフェームカリウム	NF	0.029	甘味剤
スクラロース	NF	0.090	甘味剤
フレーバー	N/A	0.229	着香剤
カルナウバろう	NF	0.0425	艶出剤
精製水	USP	N/A <sup>a</sup>	コーティング分散剤
合計:		430	

a. 処理中に本質的に除かれる

【0051】

実施例 3

実施例 1 に従った、より大規模バッチの本発明者らが意図する配合物の態様である。イブプロフェンナトリウムタブレットのバッチを約 150 万タブレットの代表的バッチサイズで製造した。

【0052】

イブプロフェンナトリウムの製造プロセスは、7つの単位操作からなる：秤量、ブレンディング、ローラー圧密/ミリング、ブレンディング、圧縮、コーティング/艶出し、およびプリンティング。それぞれの単位操作の成分を調剤部で個別に秤量する。

【0053】

ふるい分けしたイブプロフェンナトリウム2水和物、マンニトールおよびコロイド状二酸化ケイ素をビン内でブレンディングおよび積層することにより、イブプロフェンナトリウムの各プレブレンドを調製した。ビンの内容物を均一になるまでブレンドした。次いで、一体型ミルを備えたローラー圧密装置を用いてブレンドをローラー圧密およびミリングして顆粒にした。ローラー圧密段階の後、微結晶性セルロース、マンニトール、コロイド状二酸化ケイ素、およびラウリル硫酸ナトリウムをふるい分けし、ビンに添加して圧縮用ブレンドを形成した。ビンの内容物を均一になるまでブレンドした。回転式タブレットプレスで圧縮用ブレンドを圧縮してタブレットにした。セットアップ時に下記の工程内試験を実施した：平均重量（421～439 mg、目標 430 mg）および平均硬度。製造されるタブレットコアの品質を確保するために、圧縮段階全体にわたって工程内試験（平均重量および平均硬度）を実施した。圧縮後、フィルムコーティング機内においてコアを甘味剤入りフィルムコートでコーティングし、カルナウバろう艶出しを施した。

【0054】

10

20

30

40

【表 3】

表 3：イブプロフェンナトリウムタブレット(200mg I B U)の代表的バッチ処方

成分	kg/バッチ	kg/ビン <sup>a</sup>
造粒		
イブプロフェンナトリウム 2水和物	400.00	200.00 <sup>b</sup>
マンニトール	31.20	15.6 <sup>c</sup>
コロイド状二酸化ケイ素	4.68	2.34 <sup>d</sup>
マンニトール	72.0	36.0 <sup>e</sup>
圧縮用ミックス <sup>f</sup>		
イブプロフェンナトリウム造粒物	507.89	253.95
マンニトール	97.56	48.78
微結晶性セルロース	61.86	30.93
コロイド状二酸化ケイ素	3.12	1.56
ラウリル硫酸ナトリウム	0.78	0.39
フィルムコーティング <sup>g</sup>		
成分	kg/バッチ <sup>h</sup>	
フィルムコーティング材料(ヒプロメロース、コポビドン及びポリエチレングリコール含有)	27.04	
アセスルフェームカリウム	0.050	
フレーバー(エチルアルコール及びプロピレングリコール含有)	0.393	
精製水	110.6 <sup>i</sup>	
スクラロース	0.155	
艶出し		
成分	kg/バッチ	kg/ビン <sup>a</sup>
カルナウバろう	0.060	0.030
ブランド表示		
成分	kg/バッチ	
インク	3.00 <sup>j</sup>	
イソプロピルアルコール	3.00 <sup>j,k</sup>	

## 【 0 0 5 5 】

- a . 2つのビンの材料が1バッチを構成する；
- b . イブプロフェンナトリウム 2水和物を 50 . 0 k g ずつ ( 4 部分 ) に分ける；
- c . マンニトール / コロイド状二酸化ケイ素ミックスに使用するためにマンニトールを 5 . 2 0 k g ずつ 3 つに分ける；
- d . マンニトール / コロイド状二酸化ケイ素ミックスに使用するためにコロイド状二酸化ケイ素を 0 . 7 8 k g ずつ 3 つに分ける；
- e . マンニトールを 1 2 . 0 k g ずつ 3 つに分ける；
- f . 造粒の収率 ( 理論収量に対する % ) が特定範囲 ( 9 7 . 0 ~ 1 0 2 . 0 % ) 外である場合、圧縮用ミックス成分を実収量に基づいて計算する；
- g . ラインを始動できるように、過剰のコーティング懸濁液を調製する；コーティング懸濁液は 2 0 % の固形分である；
- h . バッチ ( 2 つのビン ) をコーティングするために 1 タンクのフィルムコーティング溶液を調製する；

- i . 本質的に処理中に除かれて、最終剤形中にはみられない；
- j . セットアップのために過剰のインクおよびアルコールを分配する；量には処理中に使用されない可能性のある過剰分が含まれる；
- k . インクを薄めるために、必要に応じてアルコールを使用する。

【 0 0 5 6 】

実施例 4

実施例 3 に従った、大規模バッチの本発明者らが意図する配合物の態様である。乳糖を含有するコーティングしたイブプロフェンナトリウムタブレットのバッチを約 1 0 0 万タブレットの代表的バッチサイズで製造した。

【 0 0 5 7 】

10

【表 4】

表4：イブプロフェンナトリウムタブレット(200mg I B U)の代表的バッチ処方

成分	kg/バッチ
<b>造粒</b>	
イブプロフェンナトリウム2水和物	174.0
マンニトール	44.9
コロイド状二酸化ケイ素	1.1
<b>圧縮用ミックス</b>	
イブプロフェンナトリウム造粒物	220.0
乳糖	57.7
コロイド状二酸化ケイ素	1.4
ラウリル硫酸ナトリウム	1.4
ステアリン酸	1.4
<b>フィルムコーティング</b>	
成分	g/バッチ
コア	12,000
フィルムコーティング材料(ヒプロメロース、タルク及びポリエチレングリコール含有)	598.1
アセスルフェウムカリウム	1.19
フレーバー	9.38
精製水	3,481.9
スクラロース	3.69
<b>艶出し</b>	
カルナウバろう	1.258

20

30

1. 処理中に本質的に除かれて最終剤形中にはみられない

【 0 0 5 8 】

40

実施例 5

タブレットおよびカプレット製品のためのコーティングしたイブプロフェンナトリウムコアの他の例を、下記の表 5 にまとめたコーティング系を用いて製造した。

【 0 0 5 9 】



【表 5】

表5：プロセス開発中に用いたイブプロフェンナトリウム  
タブレット/カプレットコアのためのコーティング系

コーティング系	成分の定性リスト
C1	ヒプロメロース 6cP ヒプロメロース 3cP 二酸化チタン タルク ポリエチレングリコール 8000 ポリエチレングリコール 400 酸化鉄
C2	ヒプロメロース ヒドロキシプロピルセルロース グリセリン 二酸化チタン 酸化鉄
C3	ヒプロメロース コポビドン ポリエチレングリコール 中鎖トリグリセリド 二酸化チタン 酸化鉄
C4	ヒプロメロース コポビドン ポリエチレングリコール 中鎖トリグリセリド 二酸化チタン 酸化鉄

10

20

30

## 【 0 0 6 0 】

実施例 6

製造プロセスおよびプロセス制御の記載

イブプロフェンナトリウムタブレット 200 mg の製造のための代表的なフローチャートを図 1 に示す。

## 【 0 0 6 1 】

実施例 7

下記の製造方法は、イブプロフェンナトリウムタブレット 200 mg の製造プロセスにおける段階を記載する。

## 【 0 0 6 2 】

## 製造プロセス

下記の製造方法は、医薬品イブプロフェンナトリウムタブレット 200 mg の製造プロセスにおける段階を記載する。

## 【 0 0 6 3 】

## 秤量

指示した量の各成分を秤量し、個別の適宜なラベルを付けた容器に入れた。

ブレンディング（イブプロフェンナトリウムのプレブレンド）

ピンブレンダー内で造粒用ミックスのブレンディングを実施した。1 バッチは 10 のピンからなる。下記の方法を用いて各ピンに装填した：

1) マンニトールおよびコロイド状二酸化ケイ素のミックスを調製した；

40

50

2) 全成分を個別に保持しながら、全成分を#20メッシュのスクリーンで適切な容器内へふるい分けした;

3) すべての材料がビンに入るまでイブプロフェンナトリウム2水和物、マンニトール、およびマンニトール/コロイド状二酸化ケイ素ミックスを少量ずつ交互に入れることにより、材料をビンに入れた。

【0064】

材料を3~15分間、 $17\text{rpm} \pm 1\text{rpm}$ でブレンドした。10個のビンそれぞれについてブレンド段階を繰り返した。

ローラー圧密/ミリング

このプレブレンドを、ブレンドに用いたビンから直接にローラー圧密機へ供給した。表6に挙げたローラー圧密パラメーターを維持して、許容できるリボンを製造した。

【0065】

【表6】

表6: ロール圧密パラメーター

パラメーター	範囲
プレス力 (kN/cm)	2.0-6.0
ロールギャップ(mm)	2.0-4.5

【0066】

ローラー圧密に続いて、1.5mmのスクリーンを備えた一体型振動ミルによりリボン処理した。ミリングした材料を適切な容器に採集した。

ブレンド(圧縮用ミックス)

造粒のビン等量分につき圧縮用ミックスのブレンドをビンブレンダー内で実施する。各ビンの装填のために下記の方法を用いる:

1) 適切な容器を用いて、コロイド二酸化ケイ素を微結晶性セルロースと混和した;

2) コロイド二酸化ケイ素/微結晶性セルロースミックス、ラウリル硫酸ナトリウム、およびマンニトールを、#20メッシュのスクリーンでふるい分けした;

3) ビン内のイブプロフェンナトリウム造粒物に、ふるい分けしたコロイド二酸化ケイ素/微結晶性セルロースミックス、ラウリル硫酸ナトリウム、およびマンニトールを添加した。

【0067】

材料を9~18分間、 $17\text{rpm} \pm 1\text{rpm}$ でブレンドした。

1バッチを構成する10のビンそれぞれについて、この操作を繰り返した。

圧縮

丸形またはカプセル形の成形用具を備えた回転式タブレットプレスを用いて、圧縮用ミックスをタブレットコアとして圧縮した。含量の均一性を確実にするために平均重量を測定した。充填深さを調整することにより、目標重量からの偏差を補正した。コアの性能および強靭性を確実にするために平均硬度を測定した。除塵装置および金属探知器を通過させた後、タブレットを適切な貯蔵容器に採集した。コーティングしたイブプロフェンナトリウムのタブレットおよびカプレットの圧縮パラメーターの例を表7および表8にまとめる。本発明によれば、より広い範囲のそのような圧縮パラメーターが有効に採用されるものとする。

【0068】

10

20

30

40

## 【表 7】

表 7 : イブプロフェンナトリウムタブレット圧縮データ

	目標 (3タイプ)	目標 (単タイプ)	好ましい範囲 (3タイプ)	好ましい範囲 (単タイプ)
予備圧縮 (kN)	4.2-4.9	1.5	2.0-6.3	1.0-1.9
主圧縮 (kN)	40	14	26-48	12-20
タブレット速度 (rpm)	20	20	10-20	10-30

10

## 【 0 0 6 9 】

## 【表 8】

表 8 : イブプロフェンナトリウムカプレット圧縮データ

	目標 (単タイプ)	好ましい範囲 (単タイプ)
予備圧縮 (kN)	1.5	1.1-1.8
主圧縮 (kN)	17	10-21
タブレット速度 (rpm)	20	10-20

20

## 【 0 0 7 0 】

代表的なイブプロフェンナトリウムのタブレットおよびカプレットの圧縮力および硬度データを表 9 ~ 13 にまとめる。

## 【 0 0 7 1 】

## 【表 9】

表 9 : 工程内重量、厚さ、硬度—実施例 2 からのバッチ

時点	実時間 (hh:mm)	10 タブレットコアの平均		
		重量 , g	硬度 , N <sup>a</sup>	厚さ , mm <sup>a</sup>
1	16:01	0.4117	29.4	5.5499
2	16:05	0.4046	35.0	5.49148
3	16:23	0.4174	43.4	5.6007
4	16:25	0.4142	32.9	5.58038
5	16:40	0.4182	44.8	5.59308
6	16:42	0.415	30.1	5.57784
7	16:59	0.415	51.1	5.59054
8	17:01	0.4133	42.7	5.56006
平均		<b>0.4144</b>	<b>38.7</b>	<b>5.5680</b>
SD		<b>0.0022</b>	<b>7.9</b>	<b>0.0353</b>
%RSD		<b>0.5</b>	<b>20.4</b>	<b>0.6</b>

30

a. 硬度を scu から N に換算し、厚さを in から mm に換算した

40

## 【 0 0 7 2 】

【表 10】

表10：工程内重量、厚さ、硬度—実施例2からのバッチ

時点	実時間 (hh:mm)	10 タブレットコアの平均		
		重量 ,g	硬度 ,N <sup>a</sup>	厚さ ,mm <sup>a</sup>
1	14:46	0.4121	37.1	6.02463
2	14:43	0.4129	32.9	6.03809
3	15:00	0.4146	37.8	5.97408
4	15:04	0.4182	35.0	5.99796
5	15:16	0.4128	38.5	5.95554
6	15:19	0.4151	37.8	5.97484
7	15:31	0.4127	46.2	5.94716
8	15:34	0.4169	35.0	6.00380
平均		0.4137	37.6	5.5661
SD		0.0042	4.0	0.0173
%RSD		1.0	10.6	0.3

a. 硬度を scu から N に換算し、厚さを in から mm に換算した

【 0 0 7 3 】

【表 11】

表11： 例15a～cからのタブレットコアに関する工程内タブレット統計値

バッチ	例 15a <sup>a</sup>			例 15b <sup>a</sup>			例 15c <sup>a</sup>		
	重量 (g)	硬度 (N)	厚さ (mm)	重量 (g)	硬度 (N)	厚さ (mm)	重量 (g)	硬度 (N)	厚さ (mm)
最小	4.44	90.4	5.93	4.44	89.9	5.94	4.44	84.1	5.95
最大	4.57	112.8	6.04	4.53	105.8	6.02	4.54	97.4	6.00
平均	4.49	101.7	5.98	4.48	96.6	5.97	4.47	90.6	5.98
標準偏差	0.04	5.3	0.03	0.03	5.6	0.03	0.03	3.7	0.02
%RS D	0.86	5.2	0.55	0.71	5.8	0.50	0.64	4.0	0.27

a. 硬度を scu から N に換算し、厚さを in から mm に換算した

【 0 0 7 4 】

【表 12】

表12：実施例3からのタブレットコアロットに関する  
工程内平均硬度についての平均統計値

10 タブレットコアロットに関する平均 80~200N			
タブレットタイプ (統計)	ロット 1	ロット 2	ロット 3
最小	93	96	99
最大	108	106	108
平均	100	102	103
%RSD	3.58	2.26	1.99

【 0 0 7 5 】

## 【表 1 3】

表 1 3 : 実施例 3 からのカプレットコアロットに関する  
工程内平均硬度についての平均統計値

10カプレットコアロットに関する平均 90~200N			
カプレット タイプ(統計)	ロット1	ロット2	ロット3
最小	108	109	108
最大	118	120	121
平均	114	114	114
%RSD	1.89	1.78	2.13

10

## 【 0 0 7 6 】

## 懸濁液の調製

- 1) 着色したフィルムコーティング材料を水に添加し、少なくとも 30 分間混合した；
- 2) 甘味剤を添加し、1 種類以上の着香剤をこの懸濁液に添加し、少なくとも 15 分間混合を続けた。

## 【 0 0 7 7 】

## フィルムコーティング

- 1) ある量のカプレットコアまたはタブレットコアを適切なサイズのコーティングパンへ移した。調製したコーティング系を用いて、計算量の懸濁液をカプレット床またはタブレット床に付与した；
- コーティング懸濁液の付与が完了した時点で、メッシュスクリーンによりふるい分けしたカルナウバろうを、カプレット床またはタブレット床に付与した；
- 2) カプレットまたはタブレットをタンブリングしてカルナウバろうを分配させた；
- 3) カプレットまたはタブレットをコーターから適切な容器内へ排出させた。

20

## 【 0 0 7 8 】

## プリンティング

- カプレットまたはタブレットの 1 面に、必要に応じてイソプロピルアルコールで希釈した黒色インクにより、許容できるプリント質が得られる速度で、オフセットプリンターを用いてプリントした。

30

## 【 0 0 7 9 】

## 包装

タブレットまたはカプレットを常法により包装した。

## 実施例 8

実施例 1 からのイブプロフェンナトリウムのコーテッドタブレットに関する脆砕性データ

イブプロフェンナトリウム組成物の安定性試験および溶解試験を図 5 ~ 1 2 にまとめる。

40

## 【 0 0 8 0 】

## 実施例 9

例 1 5 ( a ) からのコーティングしたイブプロフェンナトリウムのコーテッド組成物に関する脆砕性データを表 1 4 にまとめる。乳糖を含有するイブプロフェンナトリウムバッチに関するバルク脆砕性データの例は 0 . 4 7 % である。USP < 1 2 1 6 > タブレット脆砕性試験に従った特定の回転後に脆砕性を試験した。

## 【 0 0 8 1 】

【表 1 4】

表 1 4 : 1 5 ( a ) からの脆砕性および崩壊データ  
1 5 ( a ) からの 3 配合物ロットの脆砕性および崩壊

試料	100 回転後の 脆砕性	500 回転後の 脆砕性	崩壊時間(分)
1R	0.13%	0.54%	4.42
1L	0.11%	0.55%	4.73
2R	0.13%	0.50%	4.31
2L	0.11%	0.57%	4.97
3R	0.13%	0.58%	4.28
3L	0.08%	0.50%	4.84
4R	0.02%	0.53%	4.23
5R	0.11%	0.63%	3.68
6R	0.11%	0.49%	4.78
6L	0.13%	0.51%	5.11
7R	0.10%	0.53%	5.04
7L	0.06%	0.55%	5.48
8R	0.14%	0.58%	4.91
8L	0.22%	0.52%	5.16
9R	0.18%	0.27%	4.94
9L	0.16%	0.59%	NA
10R	0.16%	0.60%	4.76
10L	0.19%	0.57%	NA
11R	0.13%	0.49%	4.70
11L	0.12%	0.52%	NA
12R	0.14%	0.52%	5.07
12L	0.16%	0.54%	NA

10

20

## 【 0 0 8 2】

## 実施例 1 0

イブプロフェンナトリウム基本型 ( prototype ) タブレットの吸収性を比較するためのパイロット試験

このパイロット試験により、3種類の異なるイブプロフェンナトリウム基本型タブレットの吸収プロフィールを、現在市販されているイブプロフェン製品 ( 以後、“参照標準品” ) と比較して評価した。

30

## 【 0 0 8 3】

この試験の目的は、イブプロフェンナトリウム基本型タブレットからのイブプロフェン吸収の率および程度 ( 6 時間目まで ) を参照標準品と比較することであった。

## 全体的な試験設計および計画の記載

これは単回投与、ランダム化、オープンラベル、患者内、二元交差試験であった。少なくとも 1 2 人の被験者が試験を完了するのを確実にするために、16人の健康な男性および女性被験者 ( ほぼ同数の各性 ) を参加させる計画を立てた。被験者を4種類の投与シーケンスの1つにランダムに配属し、400mg量の各イブプロフェン配合物を各試験期間中に一夜絶食後に投与した。各試験期間についての投与は、少なくとも48時間の間隔をおいた。4試験期間中それぞれの6時間にわたるラセミ体イブプロフェンの分析用に、各被験者から18の血液試料 ( 3mLずつ ) をヘパリンナトリウムチューブ内に採集した。試験中に合計216mLの血液を各被験者から採集した ( 安全性および妊娠評価のために必要とした約30mLの血液を除く ) 。被験者を試験期間中は現場に収容した。

40

## 【 0 0 8 4】

## 試験製品の特性

表 1 5 ( a ) ~ 1 5 ( c ) に、生物学的試験に用いた基本型 I ~ I I I を示す。

## 【 0 0 8 5】

【表 15 a】

表 15(a) : 配合物 I

この基本型を丸い褐色タブレットに加工した。コアの未コーティング重量は450mgであった

ロール圧密	
成分名	mg/タブレット
イブプロフェンナトリウム	256.25
コロイド状二酸化ケイ素	1.63
マンニトール	66.12
圧縮用ミックス	
成分名	mg/タブレット
ステアリン酸	2.0
微結晶性セルロース	60.0
コロイド状二酸化ケイ素	2.0
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0
マンニトール	60.0
コーティング	
成分名	mg/タブレット
フィルムコーティング材料(ヒプロメロース、 ポリエチレングリコール及び着色剤含有)	15.75
精製水 USP	N/A
カルナウバろう #1	0.0425
アセスルフェームカリウム	0.029
スクラロース微粉末	0.090
着香剤(エチルアルコール、天然及び人工フレーバー 並びにプロピレングリコール含有)	0.229

10

20

【 0 0 8 6 】

【表 15 b】

表 15 (b) : 配合物II

この基本型を丸い褐色タブレットに加工した。コアの未コーティング重量は450mgであった

ロール圧密	
成分名	mg/タブレット
イブプロフェンナトリウム	256.25
コロイド状二酸化ケイ素	1.63
マンニトール	66.12
圧縮用ミックス	
成分名	mg/タブレット
ステアリン酸	2.0
微結晶性セルロース	30.0
コロイド状二酸化ケイ素	2.0
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0
マンニトール	90.0
コーティング	
成分名	mg/タブレット
フィルムコーティング材料(ヒプロメロース、 ポリエチレングリコール及び着色剤含有)	15.75
精製水 USP	N/A
カルナウバろう #1	0.0425
アセスルフェームカリウム	0.029
スクラロース微粉末	0.090
着香剤(エチルアルコール、天然及び人工フレーバー 並びにプロピレングリコール含有)	0.229

10

20

【 0 0 8 7 】

30



【表 1 5 c】

表 1 5 (c) : 配合物 III

この基本型を丸い褐色タブレットに加工した。コアの未コーティング重量は450mgであった

ロール圧密	
成分名	mg/du
イブプロフェンナトリウム	256.25
コロイド状二酸化ケイ素	1.63
マンニトール	59.64
クロスボビドン	6.48
圧縮用ミックス	
成分名	mg/du
ステアリン酸	2.0
微結晶性セルロース	58.74
コロイド状二酸化ケイ素	2.0
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0
マンニトール	58.74
クロスボビドン	2.52
コーティング	
成分名	mg/du
フィルムコーティング材料(ヒプロメロース、 ポリエチレングリコール及び着色剤含有)	15.75
精製水 USP	N/A
カルナウバろう #1	0.0425
アセスルフェームカリウム	0.029
スクラロース微粉末	0.090
着香剤(エチルアルコール、天然及び人工フレーバー 並びにプロピレングリコール含有)	0.229

du: 投与単位

【 0 0 8 8 】

- ・処置 A : 2 × イブプロフェンナトリウム 2 5 6 m g 基本型タブレット配合物 I ( 4 0 0 m g のイブプロフェンと等量 ) 0 時間目 ;
- ・処置 B : 2 × イブプロフェンナトリウム 2 5 6 m g 基本型タブレット配合物 I I ( 4 0 0 m g のイブプロフェンと等量 ) 0 時間目 ;
- ・処置 C : 2 × イブプロフェンナトリウム 2 5 6 m g 基本型タブレット配合物 I I I ( 4 0 0 m g のイブプロフェンと等量 ) 0 時間目 ;
- ・処置 D、参考 : 2 × 参照標準品 2 0 0 m g ( 全量 = 4 0 0 m g ) 0 時間目。

【 0 0 8 9 】

すべての処置剤を絶食条件下で投与した。  
投与した処置剤

【 0 0 9 0 】

10

20

30

40

【表 16】

表 16 : 試験投薬

薬物	単位当たり	投与当たり
イブプロフェンナトリウム基本型タブレット 配合物 I	イブプロフェンナトリウム 256mg (イブプロフェン 200mg 等量)	2 タブレット経口
イブプロフェンナトリウム基本型タブレット 配合物 II	イブプロフェンナトリウム 256mg (イブプロフェン 200mg 等量)	2 タブレット経口
イブプロフェンナトリウム基本型タブレット 配合物 III	イブプロフェンナトリウム 256mg (イブプロフェン 200mg 等量)	2 タブレット経口
標準品	可溶化イブプロフェン 200mg	2 液体カプセル経口

10

## 【0091】

生物学的分析方法

確証された高速液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析 / 質量分析 (HPLC MS / MS) 検出方法を用いて、血漿試料をラセミ体 I B U について分析した。

## 【0092】

下記の PK パラメーターを求めた:  $AUC_L$ 、 $C_{max}$ 、 $Ln AUC_L$ 、 $Ln C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $T_{mec}$  (6.4 mcg / mL の血漿濃度に達する時間)、 $T_{20}$  (20 mcg / mL の血漿濃度に達する時間)、および  $T_{lag}$  (薬物投与と吸収開始の間の時間の遅れ)。

20

## 【0093】

薬物動態比較

下記の対の比較を評価した:

- ・イブプロフェンナトリウム基本型タブレット配合物 I (処置 A) - 対 - 参照標準品 (処置 D);
- ・イブプロフェンナトリウム基本型タブレット配合物 II (処置 B) - 対 - 参照標準品 (処置 D);
- ・イブプロフェンナトリウム基本型タブレット配合物 III (処置 C) - 対 - 参照標準品 (処置 D)。

30

## 【0094】

統計分析

$AUC_L$  および  $C_{max}$  データ (log 換算したものと換算しないものの両方) を、分散分析 (ANOVA) を用いて、性、被験者 (性)、期間、処置、および処置 - 性相関性 (treatment-by-gender interaction) の作用に関して処置間の差につき分析した。処置 - 性相関性は、それが有意であれば (0.10 レベルで) 最終モデルにおいて保持されているはずであった。被験者 (性) を誤差項として用い、逐次 (タイプ 1) 平方和を用いて、性作用を試験した。

40

## 【0095】

23 ~ 44 歳の合計 17 人の被験者 (男性 8 人 (47%) および女性 9 人 (53%)) が試験に参加した。この集団の平均年齢および肥満指数は、30.6 歳 (23 ~ 44 歳) および  $24.3 \text{ kg/m}^2$  ( $20.0 \sim 28.0 \text{ kg/m}^2$  の範囲) であった。11 人 (64.7%) の被験者は白人、これに次いで 3 人 (17.7%) は黒人、2 人 (11.8%) はアジア人であり、1 人 (4.9%) は 'その他' の人種と分類された。8 人 (47.1%) の被験者はヒスパニック人種であった。

## 【0096】

薬物動態結果

各サンプリング時点での個々の被験者の濃度データ、および各サンプリング時点でのイ

50

ブプロフェン血漿濃度についての概略統計値を後記にグラフで示す。平均血漿濃度曲線を後記の図2（均等目盛）および図3（半対数目盛）に示す。投与後2時間目までの平均血漿濃度曲線（均等目盛）を図4に示す。

【0097】

薬物動態データ

重要な結果を下記の表17にまとめる。3種類の基本型はそれぞれ、6時間目までのイブプロフェン吸収の程度（AUC<sub>L</sub>）および率（C<sub>max</sub>）の両方に関して参照標準品と生物学的に同等であり、参照配合物と対比した各比率の試験配合物についての信頼限界は、前決定範囲（75.0～133.3%）および生物学的同等性についての一般的な範囲（80～125%）に十分に含まれていた。3種類の配合物はすべて速やかに吸収され（図4）、平均して40分以内にそれらの各ピーク濃度に達した（T<sub>max</sub>）；これは約52分の平均T<sub>max</sub>を示した参照標準品と比較して若干速やかであった。3種類の基本型は投与して12分以内にT<sub>mec</sub>（6.4mcg/mLの血漿濃度に達する時間）に達し、投与して18.2分以内にT<sub>20</sub>（20mcg/mLの血漿濃度に達する時間）に達した；これらは参照標準品についての各時間、約22分および29分より速やかであった。

10

【0098】

全体として、基本型IIの配合物が、関連血漿濃度閾値に達するのが最短時間である最も速やかなPKプロフィール（T<sub>max</sub>、T<sub>mec</sub>およびT<sub>20</sub>）、および最高のC<sub>max</sub>を示した；しかし、他の2種類の基本型も有望であり、基本型IIと類似していた。

20

【0099】

重要な結果を下記の表17にまとめる。

【0100】

【表17】

表17：結果の概要－IBU薬物動態パラメーター  
（平均、標準偏差および90%信頼限界）

処置	AUCL (mcg.h/mL)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	T <sub>max</sub> (min)	T <sub>mec</sub> (min)	T <sub>20</sub> (min)
A: IBU基本型 I	125.80(21.5)	47.41(8.6)	38.75(10.8)	11.36(4.3)	17.74(6.4)
B: IBU基本型 II	)	49.58(7.8)	)	10.77(4.4)	16.31(5.0)
C: IBU基本型 III	123.98(20.0)	47.06(9.0)	32.76(6.1)	11.72(5.3)	18.16(7.6)
D: 標準品	)	47.61(8.9)	36.70(12.3)	22.18(8.5)	28.94(12.6)
	123.44(16.5)		)		)
	121.52(18.8)		52.36 (16.7)		
A/D比 ^ (%)	103.26	99.73			
90% CI^	100.7-105.9	93.0- 106.9			
B/D比 ^ (%)	101.93	104.62			
90% CI^	99.4-104.6	97.6- 112.2			
C/D比 ^ (%)	101.87	98.74			
90% CI^	99.3-104.5	92.1- 105.8			

30

40

^フィットしたlog換算パラメーターに基づく

注釈：各配合物が400mgのモル等量のイブプロフェンを含有していた

【0101】

全体的な薬物動態結論

3種類の基本型すべてが、6時間目までのイブプロフェン吸収の程度（AUC）および率（C<sub>max</sub>）の両方に関して参照標準品と生物学的に同等であった。参照配合物と対比した各比率の試験配合物の信頼限界は、生物学的同等性について確立された範囲（80～125%）に十分に含まれていた。3種類の基本型配合物はすべて平均して速やかに吸収

50

され(図4)、 $T_{max}$ 値は投与後40分以内であった。

【0102】

考察および全体的な結論

このパイロット試験では、3種類の基本型イブプロフェンナトリウム配合物からのイブプロフェンの吸収の率および程度を参照標準品と比較した。3種類の基本型すべてがAUC<sub>L</sub>および $C_{max}$ に関して参照標準品と生物学的に同等であると判定され、3種類の基本型すべてが速やかに吸収され、ピーク血漿濃度に達する時間( $T_{max}$ )は投与して40分以内であった。さらに、ピーク血漿濃度に達する時間( $T_{max}$ )、最低有効血漿濃度に達する時間( $T_{mec}$ )、および20mcg/mLの血漿濃度に達する時間( $T_{20}$ )は、3種類のイブプロフェンナトリウム基本型について参照標準品と比較してより速やかであった。

10

【0103】

これらのデータは、他のイブプロフェンナトリウム製品の吸収プロフィールを参照標準品、イブプロフェンリシン塩および一般的なイブプロフェンと比較した先のPK試験と一致する；それは、イブプロフェンナトリウムが $C_{max}$ およびAUCについて参照標準品およびイブプロフェンリシン塩と生物学的に同等であり、 $T_{max}$ はわずかに速やかであることを証明した。さらに、この試験により、イブプロフェンナトリウムはAUCについて一般的イブプロフェンと生物学的に同等であるけれどもより速やかに吸収されることが見出された(より高い $C_{max}$ およびより速やかな $T_{max}$ )。この他のイブプロフェンナトリウム配合物は標準イブプロフェン錠より速やかな鎮痛作用開始をも与えたので、これらのデータはこの試験で検査したイブプロフェンナトリウムタブレットは標準イブプロフェン錠より速やかに、かつ少なくとも参照標準品と同じ速度で鎮痛作用開始を与えることができることを示唆する。

20

【0104】

このパイロット試験で評価した3種類のイブプロフェンナトリウム基本型配合物および参照標準品はすべて良好に耐受された。

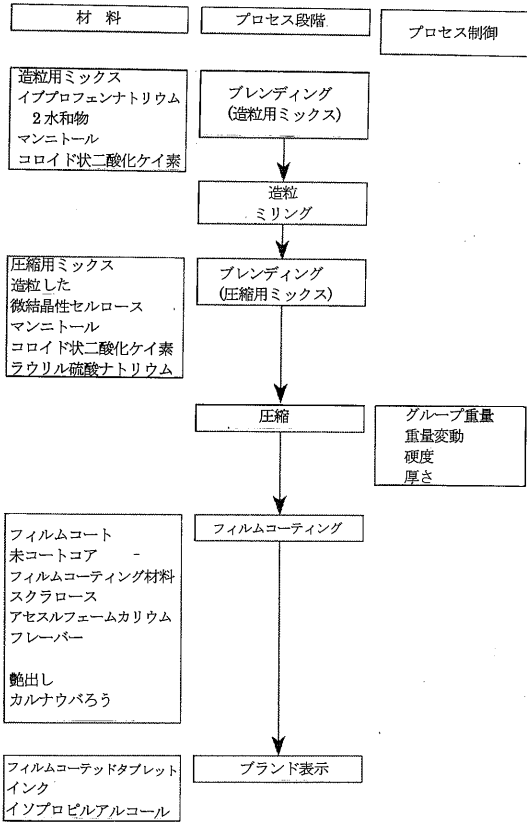
本発明の範囲は本明細書に記載した特定の態様に限定されるべきではない。実際に、以上の記載および添付の図面から、本明細書に記載したもののほか本発明の多様な改変が当業者に明らかになるであろう。そのような改変は特許請求の範囲に含まれるものとする。

【0105】

さらに、すべての数値は概数であり、説明のために示したものであることを理解すべきである。

30

【 図 1 】



【 図 2 】

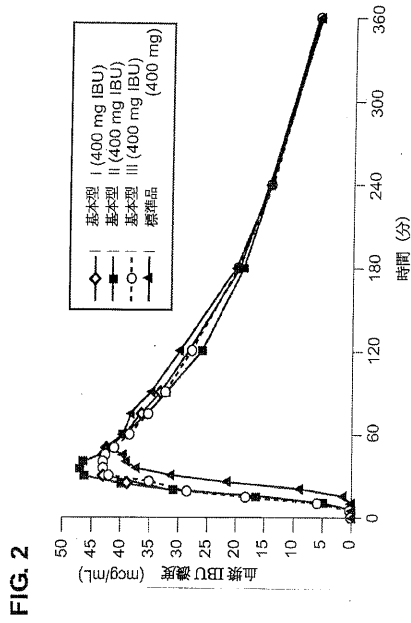


FIG. 2

【 図 3 】

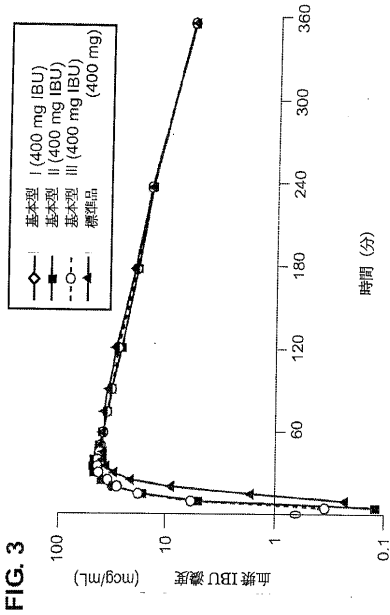


FIG. 3

【 図 4 】

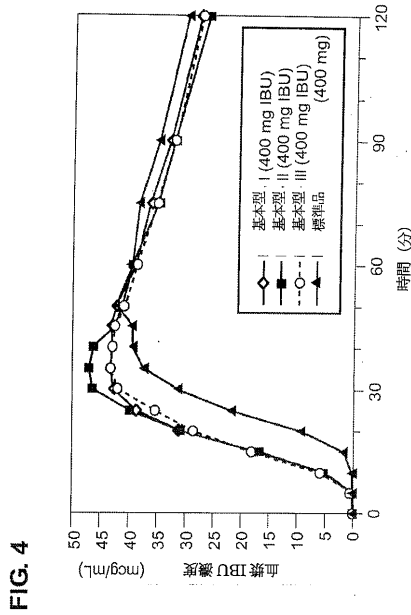
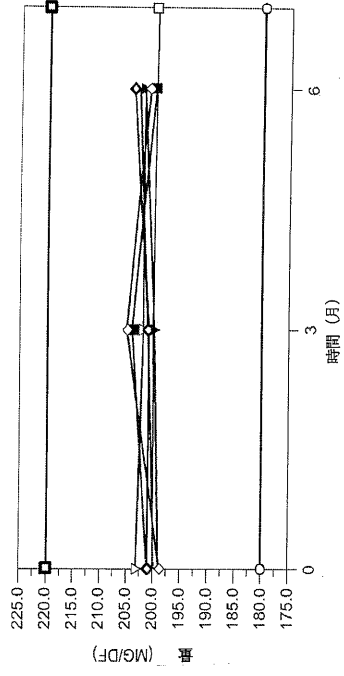


FIG. 4

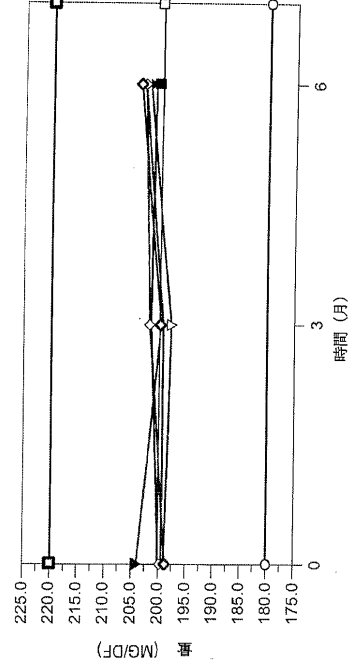
【 図 5 】

FIG. 5



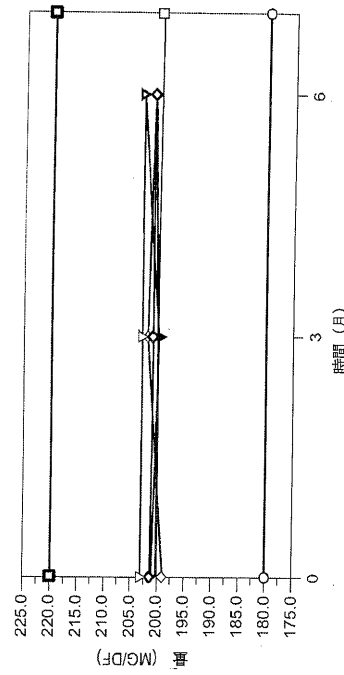
【 図 6 】

FIG. 6



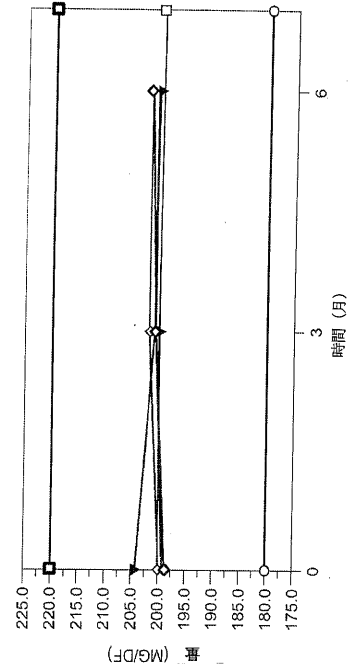
【 図 7 】

FIG. 7

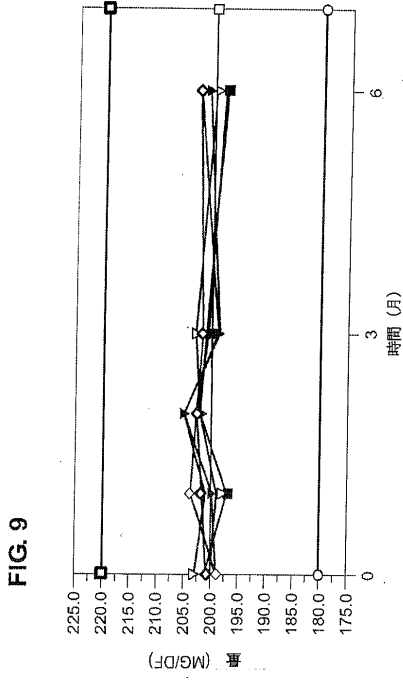


【 図 8 】

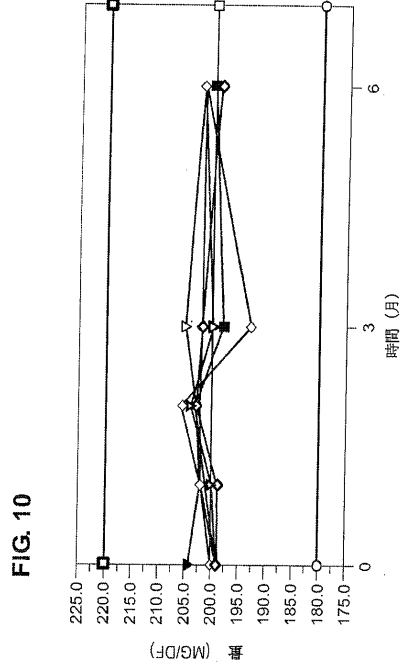
FIG. 8



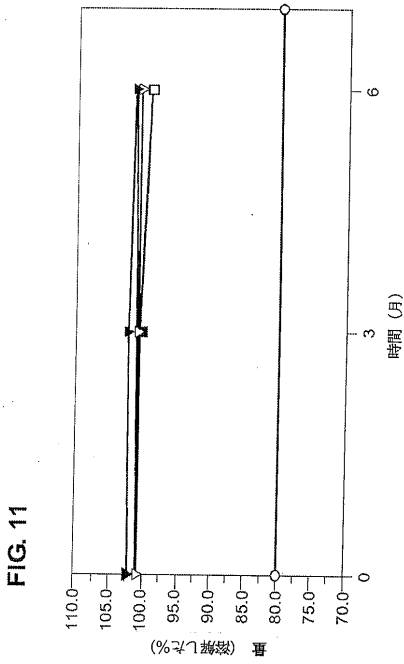
【 図 9 】



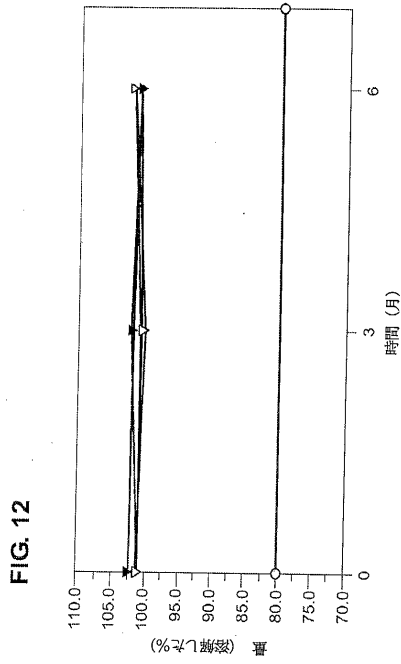
【 図 10 】



【 図 11 】

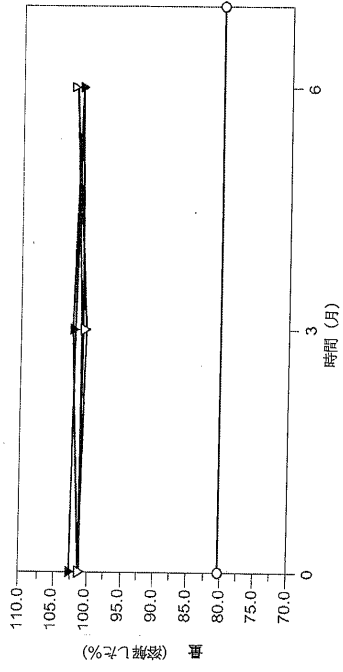


【 図 12 】



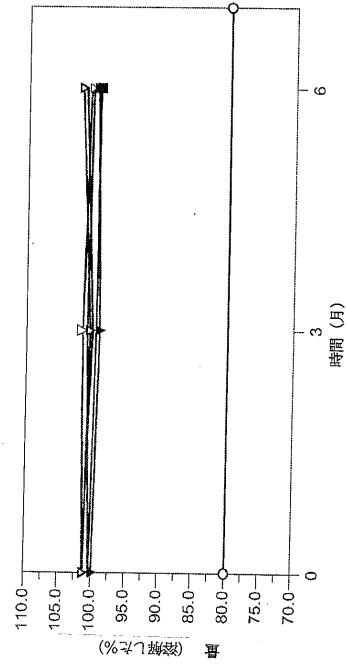
【 図 1 3 】

FIG. 13



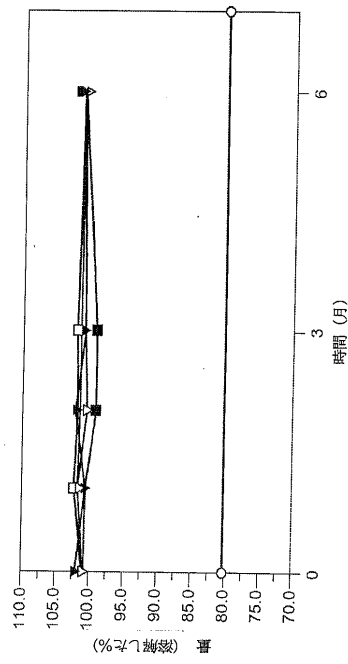
【 図 1 4 】

FIG. 14



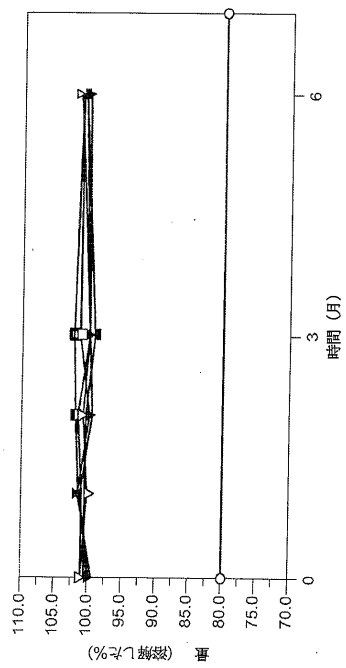
【 図 1 5 】

FIG. 15



【 図 1 6 】

FIG. 16





## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/039346

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/20      A61K9/28      A61K31/192 ADD.		
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) 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		
<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 2004/035024 A1 (ROCHE CONSUMER HEALTH AG [CH]) 29 April 2004 (2004-04-29) page 8, lines 9-17; claim 33 page 15, line 29 - page 16, line 8 page 21, lines 20-28 claim 17 example 2 figure 3	1-34
X	WO 92/20334 A1 (BOOTS CO PLC [GB]) 26 November 1992 (1992-11-26) figures 12-14	1-15, 17-29, 31-34
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 September 2011		29/09/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Siebum, Bastiaan

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/039346
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/30699 A2 (BOOTS CO PLC [GB]; PRICE IAN ASHLEY [GB]) 28 August 1997 (1997-08-28) pages 12-13 examples 1-27 -----	1-34
X,P	WO 2009/101258 A1 (ATACAMA LABS OY [FI]; HEILAKKA ERKKI [FI]; POLITI GIOVANNI [FI]) 20 August 2009 (2009-08-20) examples 1-3 -----	1-34

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/039346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035024	A1	29-04-2004	AR 041428 A1 18-05-2005
			AT 309789 T 15-12-2005
			AU 2003266094 A1 04-05-2004
			BR 0315248 A 23-08-2005
			CA 2500987 A1 29-04-2004
			CH 693586 A5 31-10-2003
			CN 1705470 A 07-12-2005
			CO 5700709 A2 30-11-2006
			DE 50301661 D1 22-12-2005
			DK 1410793 T3 03-04-2006
			EC SP055793 A 11-08-2005
			EP 1410793 A1 21-04-2004
			ES 2249702 T3 01-04-2006
			HR 20050429 A2 30-06-2005
			IL 167357 A 04-05-2009
			JP 4608316 B2 12-01-2011
			JP 2006505558 A 16-02-2006
			KR 20050083760 A 26-08-2005
			MA 27490 A1 01-08-2005
			MX PA05003592 A 30-09-2005
			NZ 539405 A 22-12-2006
			PA 8586101 A1 10-05-2005
			PE 04172004 A1 14-07-2004
			SI 1410793 T1 30-04-2006
			TW I262800 B 01-10-2006
			US 2004102522 A1 27-05-2004
			ZA 200502925 A 22-02-2006
-----	-----	-----	-----
WO 9220334	A1	26-11-1992	AT 195417 T 15-09-2000
			AU 658415 B2 13-04-1995
			BG 61676 B1 31-03-1998
			BG 98214 A 15-07-1994
			CA 2102530 A1 14-11-1992
			CN 1068734 A 10-02-1993
			CZ 9302405 A3 16-03-1994
			DE 69231359 D1 21-09-2000
			DE 69231359 T2 08-02-2001
			DK 0584108 T3 09-10-2000
			EG 20309 A 31-10-1998
			EP 0584108 A1 02-03-1994
			ES 2148175 T3 16-10-2000
			FI 934964 A 10-11-1993
			GR 3034780 T3 28-02-2001
			HU 219242 B 28-03-2001
IE 921393 A1 18-11-1992			
IL 101818 A 17-08-1999			
WO 9220334	A1		JP 3326174 B2 17-09-2002
			JP 6507159 T 11-08-1994
			NO 934102 A 12-11-1993
			NO 982500 A 12-11-1993
			NZ 242640 A 25-11-1993
			PT 100476 A 31-08-1993
			RO 118371 B1 30-05-2003
			RU 2145219 C1 10-02-2000
			SK 125993 A3 06-04-1994
US 6525214 B1 25-02-2003			
-----	-----	-----	-----

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/039346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730699	A2	28-08-1997	
		AT 273696 T	15-09-2004
		AU 722991 B2	17-08-2000
		AU 1793797 A	10-09-1997
		BG 64165 B1	31-03-2004
		BG 102744 A	31-05-1999
		CA 2246344 A1	28-08-1997
		CN 1215989 A	05-05-1999
		CZ 9802617 A3	11-11-1998
		DE 69730314 D1	23-09-2004
		DE 69730314 T2	18-08-2005
		EP 0881899 A2	09-12-1998
		ES 2227670 T3	01-04-2005
		HU 9901454 A2	30-08-1999
		JP 2000507922 A	27-06-2000
		JP 2009073847 A	09-04-2009
		NO 983825 A	20-10-1998
		NZ 331416 A	28-02-2000
		PL 328465 A1	01-02-1999
		PT 881899 E	31-12-2004
		RU 2182000 C2	10-05-2002
		SK 114298 A3	11-01-1999
		US 2002034540 A1	21-03-2002
		ZA 9701446 A	25-11-1997
-----			
WO 2009101258	A1	20-08-2009	NONE
-----			

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 セイヤー, ジェフリー・ジェイ  
アメリカ合衆国バージニア州 2 3 2 3 6, リッチモンド, グレイ・オーク・ドライブ 2 4 0 9

(72)発明者 コンダー, エイミー・エル  
アメリカ合衆国バージニア州 2 3 1 1 2, ミドロシアン, トリシャ・トレイル 4 0 5 0

(72)発明者 テイラー, アンジェラ・ピー  
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州 2 7 5 2 7, クレイトン, オールド・ヨーク・サークル 9  
1

(72)発明者 ショウ, ボニー・ルネ  
アメリカ合衆国バージニア州 2 3 1 2 4, ニュー・ケント, タンストール・ロード 9 1 3 5

Fターム(参考) 4C076 AA36 AA44 BB01 CC05 DD29 DD38 EE31 FF05 GG33  
4C206 AA01 AA02 DA24 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA13 MA26  
MA28 MA55 NA03 ZB11