

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-513255
(P2025-513255A)

(43)公表日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/22 (2006.01)	A 6 1 K	9/22	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10	4 C 2 0 6
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	31/198(2006.01)	A 6 1 K	31/198	
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	5/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全48頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2024-560859(P2024-560859)	(71)出願人	524379321	
(86)(22)出願日	令和5年4月20日(2023.4.20)		プロレヴィ バイオ エービー	
(85)翻訳文提出日	令和6年10月15日(2024.10.15)		スウェーデン国, 2 1 6 1 8 リムハム	
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/060373		, ガイエルスガータン 4 ビー, エコノ	
(87)国際公開番号	WO2023/203173		ミヒューセット モバーク エービー内	
(87)国際公開日	令和5年10月26日(2023.10.26)	(74)代理人	100114775	
(31)優先権主張番号	22169513.3		弁理士 高岡 亮一	
(32)優先日	令和4年4月22日(2022.4.22)	(74)代理人	100121511	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 小田 直	
(31)優先権主張番号	22209460.9	(74)代理人	100202751	
(32)優先日	令和4年11月24日(2022.11.24)		弁理士 岩堀 明代	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100208580	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		弁理士 三好 玲奈	
	最終頁に続く	(74)代理人	100227329	
			弁理士 延原 愛	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 活性成分の改変放出のための組成物

(57)【要約】
本開示は、内分泌またはホルモンのシグナル伝達を調節することができる活性成分の持続放出組成物及びそれらの使用の分野に関する。本開示による製剤は、24時間の間のシグナル伝達における自然なレベルの変動の時間治療的事象に対応する。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a. ホルモンもしくは内分泌シグナル伝達を調節することができる活性成分、またはその薬学的に許容される塩と、
- b. 全量 0.1 重量%～20 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. 80 から 99.9 重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）とを含む、組成物。

【請求項 2】

前記活性成分が、トリヨードチロニン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記活性成分またはその薬学的に許容される塩が、トリヨードチロニンまたはトリヨードチロキシンなどの甲状腺ホルモンまたは甲状腺ホルモン調節剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、レニン阻害剤、アンジオテンシン阻害剤、アンジオテンシン受容体アゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン経路阻害剤、プロラクチン放出剤、メラトニンなどのメラトニン受容体アゴニスト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、プレドニゾンなどのコルチコステロイド、卵胞刺激ホルモン受容体アゴニスト、テストステロンまたはテストステロン誘導体などのアンドロゲン、成長ホルモン分泌促進物質、グレリン受容体アゴニスト、線維芽細胞成長因子 21 アナログ、線維芽細胞成長因子 21 受容体アゴニスト、アディポネクチン受容体アゴニスト、レプチンアナログ、レプチン受容体アゴニスト、ならびにバソプレシン受容体アゴニストからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記活性成分またはその薬学的に許容される塩が、内分泌因子またはホルモンのレベルを調節することができる、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記活性成分がホルモンまたは内分泌因子である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ホルモンもしくは内分泌シグナル伝達の自然のシグナル伝達レベル、または前記ホルモンもしくは内分泌因子の自然のレベルが、24 時間の周期で周期変動する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記ホルモンもしくは内分泌シグナル伝達の自然のシグナル伝達レベル、または前記ホルモンもしくは内分泌因子の自然のレベルが、夜間または早朝の間に増加または減少する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記内分泌因子またはホルモンの自然のレベルが、午前 12 時から午前 7 時の間で増加または減少する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ホルモンもしくは内分泌シグナル伝達の自然のシグナル伝達レベル、または前記ホルモンもしくは内分泌因子の自然のレベルが、主要睡眠エピソードの開始の 1～6 時間後、例えば、主要睡眠エピソードの開始の 1～5 時間、1～4 時間、または 1～3 時間後に増加または減少する、請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記活性成分が、前記組成物の 10 重量%未満、例えば、前記組成物の 5 重量%未満、例えば、2 重量%未満の量で存在する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記活性成分が、甲状腺ホルモンである、請求項 1 及び 3 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記活性成分がトリヨードチロニン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

トリヨードチロキシンまたはその薬学的に許容される塩を本質的に含まない、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩が、1 から 100 μg の間、例えば、約 2 から 70 μg の間、例えば、約 5 から 50 μg の間の量で存在する、請求項 2 及び 1 2 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩が、5 から 50 μg の間、例えば、5 ～ 7 μg 、例えば、7 ～ 9 μg 、例えば、9 ～ 11 μg 、例えば、11 ～ 13 μg 、例えば、13 ～ 15 μg 、例えば、15 ～ 17 μg 、例えば、19 ～ 21 μg 、例えば、21 ～ 23 μg 、例えば、23 ～ 25 μg 、例えば、25 ～ 27 μg 、例えば、27 ～ 29 μg 、例えば、29 ～ 31 μg 、例えば、31 ～ 33 μg 、例えば、33 ～ 35 μg 、例えば、35 ～ 37 μg 、例えば、37 ～ 39 μg 、例えば、39 ～ 41 μg 、例えば、41 ～ 43 μg 、例えば、43 ～ 45 μg 、例えば、45 ～ 47 μg 、例えば、47 ～ 50 μg の量で存在する、請求項 2 及び 1 2 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩が、放射性標識されたものである、請求項 2 及び 1 2 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記活性成分が、チロキシン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記活性成分が、ブプロピオン、ウェルブトリン、ホルフィボ、またはアプレジンなどのドーパミン再取り込み阻害剤またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 及び 3 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記活性成分が、セルトラリン、フルオキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、パロキセチン、またはフルボキサミンなどのセロトニン再取り込み阻害剤またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 及び 3 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記活性成分が、メラトニンなどのメラトニン受容体アゴニストまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 及び 3 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記活性成分が、メラトニンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 及び 3 ～ 10 及び 2 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記活性成分が、アリスキレンなどの、血圧を低下させることができるレニン阻害剤またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 及び 3 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記活性成分が、血圧を低下させることができるアンジオテンシン阻害剤またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 及び 3 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記活性成分が、プロラクチンの分泌を誘導することができるプロラクチン放出剤また

10

20

30

40

50

はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 及び 3 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記活性成分が、メトトレキサートではない、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 HPMC-AS が、約 1 % ～ 20 %、例えば、約 2 % ～ 20 %、例えば、約 5 % ～ 15 %、例えば、約 6 % ～ 14 %、例えば、約 7 % ～ 13 %、例えば、約 8 % ～ 12 %、例えば、約 9 % ～ 11 %、例えば、約 10 % の量で存在する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 27】

前記組成物が、HPMC を含まない、例えば、前記組成物が、HPMC を実質的に含まない、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、約 1 % ～ 20 %、例えば、約 2 % ～ 20 %、例えば、約 5 % ～ 15 %、例えば、約 6 % ～ 14 %、例えば、約 7 % ～ 13 %、例えば約 8 % ～ 12 %、例えば約 9 % ～ 11 %、例えば、約 10 % の量で存在する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記組成物が、HPMC-AS を含まない、例えば、前記組成物が、HPMC-AS を実質的に含まない、請求項 28 に記載の組成物。

20

【請求項 30】

HPMC-AS 及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースが、合计量約 1 % ～ 20 %、例えば、約 2 % ～ 20 %、例えば、約 5 % ～ 15 %、例えば、約 6 % ～ 14 %、例えば、約 7 % ～ 13 %、例えば約 8 % ～ 12 %、例えば約 9 % ～ 11 %、例えば、約 10 % で存在する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記 PEO が、10 kDa から 2000 kDa の間、例えば、50 kDa ～ 1000 kDa、例えば、100 kDa ～ 500 kDa、例えば、150 kDa ～ 300 kDa の平均分子量を有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 32】

前記 PEO が、約 80 % ～ 99 %、例えば、約 85 % ～ 95 %、例えば、約 88 % ～ 92 %、例えば、約 90 % の量で存在する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記 PEO が、約 85 % ～ 95 %、例えば、85 % ～ 86 %、例えば、86 % ～ 87 %、例えば、87 % ～ 88 %、例えば、88 % ～ 89 %、例えば、89 % ～ 90 %、例えば、90 % ～ 91 %、例えば、91 % ～ 92 %、例えば、92 % ～ 93 %、例えば、93 % ～ 94 %、例えば、94 % ～ 95 % の量で存在する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 34】

前記成分 a)、b)、及び c) が、単一のマトリックス中にある、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 35】

PEO と HPMC 及び／または HPMC-AS の全量との重量比が、約 8 : 2 から約 9 : 0.1 の間である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 36】

前記組成物が、前記活性成分、前記 HPMC 及び／または HPMC-AS、ならびに PEO の均一な分散物である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 37】

前記均一な分散物が、溶融分散物から調製される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の

50

組成物。

【請求項 38】

前記組成物が、錠剤に圧縮される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 39】

前記組成物が、水を容易に浸透させない、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 40】

イオン性、非イオン性、水不溶性ポリマー、及び水溶性ポリマーからなる群から各々独立して選択される 1 つ以上のさらなるポリマーをさらに含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 41】

前記 1 つ以上のさらなるポリマーが、多糖類、ポリアクリレート及びポリシロキサンならびにそれらの誘導体からなる群から各々独立して選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 42】

前記 1 つ以上のさらなるポリマーが、ポリエチレンオキシドグルコマンナン、ガラクトン、グルカン、ポリガラクトツロン酸、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリキシラン、ポリガラクトマンナン、ラノガラクトツロナン、ポリキシログリカン、アラビノガラクトン、デンプン、アルギン酸塩、キサンタンガム、カラギーナン、寒天、デキストラン、ペクチン、セルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルブチラール、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セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースステアレート、カルボキシメチルセルロース、カルボマー、ポリアクリル酸、ポリ（メチルアクリル）酸、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシ吉草酸塩、ポリヒドロキシフェニル吉草酸塩、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリアクリルアミド、及びそれらの誘導体またはコポリマーからなる群から各々独立して選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 43】

1 つ以上の追加の賦形剤をさらに含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 44】

前記 1 つ以上の追加の賦形剤が、結合剤、充填剤、滑沢剤、放出制御賦形剤、安定化剤、抗酸化剤、及び防腐剤からなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 45】

滑沢剤を含まない、請求項 1 ～ 43 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 46】

医薬製剤である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 47】

先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物を含む、医薬製剤。

【請求項 48】

前記組成物が、経口利用可能な固形剤形などの固形剤形である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 49】

前記組成物が、錠剤、ミニタブレット及びマイクロタブレットからなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 50】

モノリシック錠剤である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 51】

モノリシック円筒形錠剤である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 52】

前記組成物が、全重量 50 ～ 800 mg、例えば、50 ～ 250 mg、例えば、100 ～ 200 mg、例えば、150 mg の錠剤である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組

10

20

30

40

50

成物。

【請求項 5 3】

前記錠剤が、100から200の間、例えば、130～170、例えば、140～160、例えば、150の容積／重量比を有する、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記円筒形錠剤が、2～4mm、例えば、3mmの一方の寸法、及び6～10mm、例えば、8mmの別の寸法を有する、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5 5】

コーティングをさらに含む、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

10

【請求項 5 6】

前記コーティングの材料が、1つ以上のポリマーを含む、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記コーティング前記1つ以上のポリマーが、アクリレート、セルロース、及びそれらの誘導体からなる群から選択される1つ以上である、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5 8】

単一単位経口剤形である、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5 9】

複数単位経口剤形である、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項 6 0】

前記組成物が、外側コーティングをさらに含むハードシェルカプセルなどのハードシェルカプセルなどのカプセル内に収容される、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6 1】

前記投与単位が、被覆または非被覆錠剤、被覆または非被覆ミニタブレット、被覆または非被覆マイクロタブレット、及び被覆又は非被覆球体からなる群から選択される、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6 2】

持続放出組成物である、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項 6 3】

医薬組成物に含まれる、請求項1～62のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6 4】

請求項1～62のいずれか1項に記載の組成物を含む医薬組成物。

【請求項 6 5】

a. i) PEO、ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／またはHPMC-A S、及びiii) 活性成分またはその薬学的に許容される塩を含む溶融均一分散物を調製するステップと、

b. 前記溶融物を冷却して、固体組成物を得ることと、を含む、組成物を製造する方法。

【請求項 6 6】

40

a. 活性成分またはその薬学的に許容される塩、HPMC及び／またはHPMC-A SならびにPEOの粉末を混合するステップと、

b. 前記混合物を圧縮して、マトリックス中の成分の均一分散を得るステップと、を含む、組成物を製造する方法。

【請求項 6 7】

前記組成物を固体組成物に圧縮するステップをさらに含む、請求項65～66のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記組成物を錠剤に圧縮するステップをさらに含む、請求項65～67のいずれか1項に記載の方法。

50

【請求項 69】

前記組成物、前記 PEO、前記 HPMC 及び／または HPMC－AS ならびに前記活性成分またはその薬学的に許容される塩が、請求項 1～62 のいずれか 1 項に記載されるとおりである、請求項 65～68 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 70】

請求項 65～69 のいずれか 1 項に記載の方法によって得られる組成物。

【請求項 71】

ホルモンまたは内分泌シグナル伝達の調節を必要とする個体において前記調節を行う方法における使用のための、請求項 1～63 及び 70 のいずれか 1 項に記載の組成物または請求項 64 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 72】

前記ホルモンまたは内分泌シグナル伝達の自然のレベルが、24 時間の間に周期変動する、請求項 71 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 73】

前記ホルモンまたは内分泌シグナル伝達の自然のレベルが、午前 12 時から午前 7 時の間に増加または減少する、請求項 71～72 のいずれか 1 項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 74】

薬剤として使用するための、請求項 1～63 及び 70 のいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 64 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 75】

甲状腺機能低下症の処置における使用のための、請求項 1～63 及び 70 のいずれか 1 項に記載の組成物または請求項 64 に記載の医薬組成物。

【請求項 76】

骨損傷、軟骨損傷の処置及び／または脳卒中の処置における使用のための、請求項 1～63 及び 70 のいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 64 に記載の医薬組成物。

【請求項 77】

低レベルの甲状腺ホルモンを示す全般的ながん患者における甲状腺機能低下症の処置における使用のための、請求項 1～63 及び 70 のいずれか 1 項に記載の組成物または請求項 64 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 78】

前記甲状腺機能低下症が、薬物誘発性甲状腺機能低下症である、請求項 75 または 77 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 79】

前記甲状腺機能低下症が、自己免疫疾患、放射線処置、他の薬剤での処置、甲状腺の一部または全ての外科的除去、先天性疾患及び妊娠からなる群から選択される 1 つ以上に起因する、請求項 75 または 77～78 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 80】

甲状腺機能低下症の処置の副作用の低減及び／または予防における使用のための、請求項 1～63 及び 70 のいずれか 1 項に記載の組成物または請求項 64 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 81】

前記副作用が、心血管疾患、高血圧、ミネラル代謝合併症、うつ病、呼吸困難、頭痛、振戦、緊張感または過敏性、筋力低下、食欲増加、下痢、月経不順、体重減少、熱感、発疹及び睡眠障害からなる群から選択される、請求項 80 に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 82】

前記組成物または前記製剤が、甲状腺機能低下症の処置の 1 つ以上の副作用に罹患している患者に投与される、請求項 75～81 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物ま

50

たは医薬組成物。

【請求項 8 3】

前記組成物または前記製剤が、甲状腺機能低下症の処置に起因する 1 つ以上の副作用に罹患している患者に投与される、請求項 7 5 ～ 8 2 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 8 4】

前記組成物または前記製剤が、18 h から 0 0 h の間、例えば、20 h から 22 h の間、例えば、21 h に投与される、請求項 7 5 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 8 5】

前記組成物または前記製剤が、夕食中、または夕食後、例えば、夕食後 3 時間以内、例えば、夕食後 2 時間以内、例えば、夕食後 1 時間以内、例えば、夕食後 30 分以内に投与される、請求項 7 5 ～ 8 4 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

10

【請求項 8 6】

前記組成物または前記製剤が、主要睡眠エピソードの前、例えば、主要睡眠エピソード前 3 時間以内、例えば、主要睡眠エピソード前 2 時間以内、例えば、主要睡眠エピソード前 1 時間以内、例えば、主要睡眠エピソード前 30 分以内に投与される、請求項 7 5 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

20

【請求項 8 7】

前記組成物または前記製剤が、1 日 1 回投与される、請求項 7 5 ～ 8 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 8 8】

前記組成物または前記製剤が、空腹時に投与される、請求項 7 5 ～ 8 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 8 9】

前記組成物または前記製剤が、即時放出製剤として投与される等量のトリヨードチロニンと比較して、トリヨードチロニンの T_{max} の増加をもたらす、請求項 7 5 ～ 8 8 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

30

【請求項 9 0】

トリヨードチロニンの T_{max} が、即時放出製剤として投与される等量のトリヨードチロニンと比較して、少なくとも約 1 時間、例えば、少なくとも約 2 時間、例えば、少なくとも約 3 時間、例えば、少なくとも約 4 時間増加する、請求項 7 5 ～ 8 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 9 1】

前記製剤が、150 から 400 ng / dL の間、例えば、200 から 350 ng / dL の間のトリヨードチロニンの C_{max} をもたらす、請求項 7 5 ～ 9 0 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

【請求項 9 2】

薬剤の製造における、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物または医薬製剤の使用。

40

【請求項 9 3】

甲状腺機能低下症の処置のための薬剤の製造における、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物または医薬製剤の使用。

【請求項 9 4】

甲状腺機能低下症の処置の副作用の低減及び／または予防のための薬剤の製造における、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物または医薬製剤の使用。

【請求項 9 5】

疾患を処置する方法であって、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物または医薬製剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

50

【請求項 9 6】

甲状腺機能低下症を処置する方法であって、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物または医薬製剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 9 7】

甲状腺機能低下症の処置の副作用を処置、低減または予防する方法であって、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物または製剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 9 8】

a) 対象における甲状腺ホルモンレベルを測定するステップと、b) a) で測定されたレベルを参照値と比較するステップと、c) ステップ a) で測定された甲状腺ホルモンレベルに従って、トリヨードチロニンの好適な用量を含む先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物を選択するステップとをさらに含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、内分泌またはホルモンのシグナル伝達をまねるまたは調節することができる活性成分の持続放出組成物及びそれらの使用の分野に関する。本開示による製剤は、24 時間の間に自然のシグナル伝達のレベルを変動する時間治療的事象に対応する。

【背景技術】

【0002】

多数のホルモンまたは内分泌シグナル伝達系が、1日のうちに変動する。これは、毎日の刺激の変動に適応して、生理学的境界内で生物学的プロセスを維持するという生物の切実な必要性によって進化したものである。内分泌因子の循環レベルが24時間の間に周期変動するだけでなく、該因子に対する標的受容体及び組織の応答性も周期変動する。

【0003】

コルチゾール、成長ホルモン、テストステロン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、トリヨードチロニン、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系、線維芽細胞成長因子 21、グレリン、アディポネクチン、レプチン、バソプレシン、インスリン、またはメラトニンなどのホルモン因子及び系は、ヒトでは24時間の周期性をもって周期変動することが知られている。これらの系の周期変動は、1日のうちの時刻に依存する^{1,2}。

【0004】

これは、これらの系を調節することができる活性成分に対して治療の観点から独特の課題を提示する。この周期変動に対応する対象において治療上有効な用量を達成することは平凡ではない。このことは、特に、シグナル伝達が夜中または朝早くに増加または減少する系に当てはまる。なぜなら、患者にとってこれらの時間の前の活性成分の投与は不可能であるか、または非常に不便であるためである。

【0005】

これらの変動するレベルに対応する方法で活性成分を放出できる医薬製剤を提供することは非常に望ましく、複数の状態に罹患している患者に利益をもたらす可能性がある。これは特に、慢性または長期の処置を受けている患者に当てはまる。したがって、現在、当該分野では、そのような製剤を開発することが必要とされている。

【0006】

例えば、甲状腺障害、すなわち甲状腺機能低下症 (H O T) 及び甲状腺機能亢進症 (H T) は、世界人口の 10 % 超が罹患しており、65 歳以上の年齢層で高度に蔓延しており、女性では 10 倍顕著である¹。甲状腺ホルモンレベルは、概日リズムに従って体内で周期変動し、日中と夜間のサイクルに従って自然周期変動する。健康な個体では、トリヨードチロニン (T 3) の濃度は夜間に自然に徐々に増加し、朝にはベースラインに戻る⁴。

【0007】

現在の処置は、トリヨードチロキシン (T 4) 及び T 3 の使用を伴う。T 4 は不活性ホルモンであり、体内で 2 つの酵素脱ヨウ素酵素によって T 3 に変換される。T 3 は、細胞

10

20

30

40

50

の代謝、心拍数、体温、蠕動、筋肉収縮、及びアポトーシスを制御する活性ホルモンである。現在の甲状腺機能低下症の治療を受けている患者の80%が現在の処置に満足していないと報告しており、これらのうちの60%が生活の質（QoL）の低下、疲労、体重増加を報告しており、一般に過剰処置であり、長期の副作用を生じている²。これらのうち10～20%の患者は、既知／未知の基礎遺伝的因子（例えば、T4をT3に変換する酵素、例えばDIO2、TG2A、または甲状腺ホルモントランスポーター、例えばMCT10の変異）に起因して、LT4単剤療法に応答しないが、圧倒的大多数³は、T3の同時投与を選ぶ⁴。

【0008】

現在、T3は即時放出型（LT3）として投与されており、これは自然の概日周期変動リズムを模倣していない。T3による処置は、半減期が短いため、歴史的に失敗してきた（甲状腺切除患者（すなわち、内因性T4またはT3なし）¹⁵と外因性LT4またはLT3を投与した患者（T11/2半減期3.62時間、Tmax 2.9時間、すなわち、最後のLT3用量中止から11日後¹⁵）での研究でみられるように、T3の消失半減期は成人で23～25時間であり、生物学的半減期は2.5日であり、推定ベースライン補正半減期は4時間¹¹であり、副作用。半減期が短いことは、1日あたり複数回投与することになり、患者コンプライアンスの低下が生じる。これはしばしば、長期的な過剰投与、及び心血管疾患、高血圧症、ミネラル代謝合併症などの重篤な副作用につながる。

【0009】

現在、T4単剤療法の標準的代替として市販されている遅延放出T3薬物は存在しない。過去の長期放出の試みでは、自然のベースラインレベルに戻らず、過剰投与及び副作用誘発の確率が高くなるため、概日リズムプロファイルを模倣できるT3の長期放出製剤を設計する試みは満足のいくものではない。

【0010】

したがって、当該技術分野では、ホルモンレベルの自然な周期変動を尊重し、現在では非効率的な甲状腺機能低下症の処置に代わるものを提供することができ、理想的には生理学的落とし穴⁸を回避することができる持続放出T3製剤が現在、必要とされている。

【発明の概要】

【0011】

本開示は、概日リズムによるホルモンレベルの自然周期変動を考慮して、ホルモンまたは内分泌シグナル伝達をまねるまたは調節することが可能な活性成分の改善された持続放出組成物及び製剤を提供することによって、上述の問題に対処する。

【0012】

したがって、一態様では、本開示は、

- a. 活性成分、またはその薬学的に許容される塩と、
- b. 全量0.1重量%～20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. 80から99.9重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）とを含む組成物及び医薬製剤に関する。

【0013】

本発明者らは、驚くべきことに、本開示による製剤が、ベースラインレベルに安全に戻ることを伴って日中及び夜間サイクルに従う自然のホルモンのシグナル伝達の生理学的レベルに一致する活性成分の溶解プロファイル及び放出を示すことを発見した。

【0014】

本開示の一態様は、

- a. i) PEO、ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／またはHPMC-AS、ならびにiii) 活性成分またはその薬学的に許容される塩を含む溶融均一分散物を調製するステップと、
- b. 前記溶融物を冷却して、固体組成物を得るステップと、を含む、組成物を製造する

方法を提供する。

【0015】

一態様では、本開示は、

i. 活性成分またはその薬学的に許容される塩、HPMC及び／またはHPMC-A SならびにPEOの粉末を混合するステップと、

ii. 前記混合物を圧縮して、マトリックス中の成分の均一分散を得るステップと、を含む、組成物を製造する方法を提供する。

【0016】

別の態様では、本開示は、薬剤として使用するための、本明細書に記載の組成物または医薬製剤を提供する。

【0017】

別の態様では、本開示は、ホルモンまたは内分泌シグナル伝達を調節することができる調節における使用のための、本明細書に記載の組成物または医薬製剤を提供する。

【0018】

別の態様では、本開示は、甲状腺機能低下症の処置のための、及び／または甲状腺機能低下症の処置に関連する副作用の発生を予防もしくは低減するために使用するための、本明細書に記載の組成物または医薬製剤の使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】製剤A、B、C、E、及びFで示したT3モデル化合物としてのイブプロフェンの溶解プロファイル。

【図2】製剤C中のT3モデル化合物の溶解速度に基づいて、インビトロインビボ相関（IVIVC）によって得られた、異なる投与量のT3での予想T3血漿プロファイル。

【図3】ELISAによって分析した、2つの錠剤中の製剤D中50 µgのT3の溶解プロファイル。

【図4A】50 µgの一般リオチロニン（T3即時放出、実験的インビボプロファイル¹³）と比較した、40 µgのT3製剤D（n=3、ELISAにより定量）の重畳平均T3血漿プロファイル（120 ng/dL推定ベースライン）。重畳法は、Qureshi et al., 2010¹⁰から採用した。

【図4B】ローラー圧縮を用いた乾式造粒で製造した製剤G、H、及びIのT3錠剤のELISAによって分析した溶解プロファイル。

【図4C】製剤G、H及びIの錠剤の重畳IVIVC T3血漿プロファイル（120 ng/dL推定ベースライン）。

【図4D】重畳平均T3血漿プロファイル（120 ng/dL推定ベースライン）は、200 mgの錠剤（製剤I）での20 µg、30 µg、40 µg及び50 µgと想定されるT3の遅延放出を示す。

【図4E】重畳平均T3血漿プロファイル（120 ng/dL推定ベースライン）は、150 mg錠剤（製剤H）での20 µg、30 µg、40 µg及び50 µgと想定されるT3の放出遅延を示す。

【図4F】重畳平均T3血漿プロファイル（120 ng/dL推定ベースライン）は、100 mg錠剤（製剤G）での20 µg、30 µg、40 µg及び50 µgと想定されるT3の放出遅延を示す。

【図5】寸法及びマトリックスの量が異なる2つの異なるイブプロフェン錠剤の溶解速度。錠剤の写真が含まれている。円筒形錠剤の寸法（高さmm×直径mm）：円形ディスク3 mm×20 mm、小円筒形3 mm×8 mm。

【図6】24時間の間のT3レベルの周期変動。グラフの時間軸は、午前9時（時間=0）からを表す。結果は、J Clin Endocrinol Metab 93:2300-2306, 2008⁴から適応させている。

【図7A】製剤J及びKの平均メラトニン放出。

【図7B】製剤J及びKの錠剤の重畳IVIVCメラトニン血漿プロファイル。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0020】

定義

「Cmax」は、薬物が投与された後、第2の用量の投与前に、薬物が体の特定の区画または試験領域で達成する最大（またはピーク）血清濃度を指すために、薬物動態において使用される用語である。

【0021】

「Tmax」は、Cmaxが観察された時間を説明するために、薬物動態において使用される用語である。

【0022】

「半減期（ $t_{1/2}$ ）」は、血中の薬物の半分が排泄されるのに必要な時間を指す用語である。

【0023】

「見かけの分布容積（Vd）」または「見かけの薬物分布容積」は、投与される薬物の量と、所与の体重を有する個体に関して観察されたその濃度（質量／体積）とから計算されるパラメータである。

【0024】

「経口バイオアベイラビリティ」とは、静脈内注射後の薬物濃度に対して計算された、血中で利用可能な経口投与された薬物の割合を指す。

【0025】

「持続放出」は、全て一度にとは反対に、または即時放出もしくはバースト放出とは反対に、長期間にわたって組成物または製剤から薬物または活性医薬成分を放出するために組成物または製剤で使用される機構を指すために使用される用語である。いくつかの実施形態では、本明細書で 사용되는場合、「持続放出」、「長期放出」、「制御放出」、及び「改変放出」という用語は、この機構を指すために互換的に使用される。

【0026】

いくつかの実施形態では、本明細書で 사용되는場合、「組成物」及び「製剤」という用語は、互換的に使用される。

【0027】

本明細書で 사용되는場合、「活性成分」は、疾患の診断、治療、緩和、処置、もしくは予防において薬理学的活性もしくは他の直接的な効果をもたらす提供し、またはヒトもしくは動物の体の構造もしくは任意の機能に影響を与える任意の成分を指す。

【0028】

「ホルモン」または「内分泌因子」とは、他の場所において活性を引き起こすために血液によって移動する体の器官によって生成される物質、または自然ホルモンと同じ活性を有する合成化合物を指す。

【0029】

「ホルモンスIGNAL伝達」または「内分泌SIGNAL伝達」とは、活性化のホルモン受容体の阻害を指す。ホルモンスIGNAL伝達は、自然ホルモン、または自然ホルモンと同じ活性を有する他の化合物によって調節される。

【0030】

量またはパーセンテージを指すために本明細書で 사용되는「約」という用語は、それが指す量またはパーセンテージの値に対して±5%などの±10%の変動として解釈される。

【0031】

本明細書で 사용되는場合、「マトリックス」は、1つ以上の活性成分と1つ以上の賦形剤、特にポリマーとの十分に混合された複合体を指す。

【0032】

発明の詳細な説明

本発明は、概日リズムに従う24時間の間の自然周期変動を考慮したホルモンまたは内

10

20

30

40

50

分泌シグナル伝達を調節することができる、活性成分の持続放出医薬組成物及び製剤に関する。

【0033】

よって、本開示の一態様は、

- a. 活性成分、またはその薬学的に許容される塩と、
- b. ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. ポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む医薬組成物及び医薬製剤に関する。

【0034】

本開示の別の態様は、薬剤として使用するための本明細書に記載の組成物及び製剤に関する。

10

【0035】

一態様では、本開示は、甲状腺機能低下症の処置における使用のための、及び／または甲状腺機能低下症の処置に伴う副作用を予防または低減するために使用するための、本明細書に記載の組成物及び製剤に関する。

【0036】

本発明者らは、驚くべきことに、本明細書に開示の組成物が、ベースラインに安全に戻ることによって24時間の間に異なる系のホルモンまたは内分泌シグナル伝達の自然周期変動に従ってホルモン及び内分泌シグナル伝達レベルを調節するのに適当な活性成分の溶解速度及び放出プロファイルをもたらすことを示した。

20

【0037】

このことは、夜間または早朝を通してシグナル伝達が増加または減少するホルモンまたは内分泌シグナル伝達にとって有利である。なぜなら、その時間帯の活性成分の投与が患者にとって不便であるためである。更に、持続放出は、これらの期間を通して自然レベルにより適合する濃度を提供する。従って、本開示による組成物は、患者のニーズに従って活性成分を提供する高い可能性を有し、特に慢性処置を必要とする患者において、より良好な治療成績、副作用の低減、及び／または生活の質の改善をもたらす。

【0038】

本明細書に開示の製剤及び組成物の利点は多く、下記が挙げられる。

- ・ 処置の標準と比較して、必要な用量数が減少し、投与レジメンが簡素化され、患者のコンプライアンスが向上する。
- ・ 本発明による製剤を看護処置の標準と組み合わせる可能性。
- ・ 現在の看護処置の標準に困難を経験している患者の生活の質の改善。

30

【0039】

医薬組成物

持続または制御放出技術は、浸食及び拡散などの、経時的に薬物をゆっくりと溶解及び放出するか、またはゆっくりと放出及び溶解するために組成物または製剤で使用される機構の集合である。長期放出製剤は、即時放出製剤よりも低い頻度で服用することができ、それらは通常、血流中のより安定した薬物レベルを維持する。

【0040】

40

持続放出組成物は、活性成分を物質（複数可）のマトリックスに埋め込んで、それにより、溶解する薬物がマトリックスの穴を通して流れ出るようにする調製できる。いくつかの製剤では、薬物はマトリックス中に溶解し、マトリックスが物理的に膨潤してゲルを形成し、これにより薬物がゲルの外表面を通して出ることが可能となる。他の場合では、物質のマトリックスは、ゆっくりとばらばらになって浸食され、持続放出プロファイルで薬物を放出する。

【0041】

本発明者らは、活性成分と、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）ならびにポリエチレンオキシド（PEO）を含むマトリックスと、を含む組成物が、ベ

50

スラインに安全に戻ることを伴って日中及び夜間のサイクルに従って24時間にわたって周期的に周期変動する内分泌またはホルモンの生理学的レベルを調節することができる活性成分の所望のプロファイルを有して活性成分の持続放出をもたらすことを示した。

【0042】

よって、一実施形態では、本開示は、

- a. 活性成分、またはその薬学的に許容される塩と、
- b. ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. ポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む医薬組成物に関する。

【0043】

本発明者らは、PEO、HPMC及び／またはHPMC-ASを特定の量で含む医薬組成物が、日中及び夜間のサイクルに従って24時間以内に周期変動する内分泌またはホルモンのシグナル伝達の生理学的レベルに従う所望のプロファイルでの活性成分の持続放出をもたらすことを示した。

【0044】

ポリエチレンオキシド（PEO）は、エチレンオキシドの重合によって得られる。これは、エチレングリコール分子の縮合によって得られるポリエチレングリコール（PEG）に類似した構造を有する。本明細書において、「PEG」及び「PEO」という用語は、互換的に使用される。

【0045】

HPMC及びHPMC-ASは、セルロース中のいくつかの遊離ヒドロキシル基がヒドロキシプロピル及びメチル基で置換されたセルロース誘導体である。HPMC-ASの場合、さらなるヒドロキシル基が、アセテート基及びサクシネート基で置換される。一般に、これらの材料は、消化管への薬用化合物の放出を遅延させるためのコーティングとして使用される。

【0046】

一実施形態では、HPMC-ASは、4～28重量%のスクシニル基及び2～16重量%のアセチル基、例えば、8～20重量%のスクシニル基及び4～12重量%のアセチル基、例えば、14～18重量%のスクシニル基及び4～9重量%のアセチル基を含む。一実施形態では、HPMC-AS中のアセチル含量は、12重量%未満、例えば、10%未満であり、スクシニル含量は、6重量%超、例えば、8重量%超である。

【0047】

よって、一実施形態では、本開示は、

- a. 活性成分、またはその薬学的に許容される塩と、
- b. 全量0.1重量%～20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. 80から99.9重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む医薬組成物に関する。

【0048】

別の実施形態では、組成物は、HPMC及び／またはHPMC-ASを、全量約1%～20%、例えば、約2%～20%、例えば、約5%～15%、例えば、約6%～14%、例えば、約7%～13%、例えば、約8%～12%、例えば、約9%～11%、例えば、約10%で含む。

【0049】

さらに、本発明者らは、驚くべきことに、コーティングまたは封入ではなくマトリックス中に混合されたHPMC-ASを含む組成物が、24時間以内に周期変動する系のホルモンまたは内分泌シグナル伝達を調節する活性成分を用いる治療に好ましい薬物動態特性を伴う持続放出プロファイルをもたらすことを示した。更に、HPMC-ASに存在する官能基のために、この成分は更に、胃腸管の多様かつ様々な条件、特にpHを通して、活

10

20

30

40

50

性成分に対する保護を改善する。

【0050】

一実施形態では、組成物は、HPMCを含まない。例えば、該組成物は、HPMCを実質的に含まない。

【0051】

よって、一実施形態では、該組成物は、HPMC-ASを、約1重量%~20重量%、例えば、約2%~20%、例えば、約5%~15%、例えば、約6%~14%、例えば、約7%~13%、例えば約8%~12%、例えば約9%~11%、例えば、約10%の量で含む。

【0052】

一実施形態では、組成物は、HPMC-ASを、約3重量%~14重量%、例えば、3%~4%、例えば、4%~5%、例えば、5%~6%、例えば、6%~7%、例えば、7%~8%、例えば、8%~9%、例えば、9%~10%、例えば、10%~11%、例えば、11%~12%、例えば、12%~13%、例えば13%~14%の量で含む。一実施形態では、該組成物は、HPMC-ASを、約5重量%~約14重量%の量で含む。一実施形態では、組成物は、HPMC-ASを、約8重量%~約14重量%の量で含む。

【0053】

一実施形態では、組成物は、HPMC-ASを含まない。

【0054】

一実施形態では、該組成物は、HPMCを、約1重量%~20重量%、例えば、約2%~20%、例えば、約5%~15%、例えば、約6%~14%、例えば、約7%~13%、例えば約8%~12%、例えば約9%~11%、例えば、約10%の量で含む。

【0055】

一実施形態では、組成物は、HPMCを、約5重量%~15重量%、例えば、5%~6%、例えば、6%~7%、例えば、7%~8%、例えば、8%~9%、例えば、9%~10%、例えば、10%~11%、例えば、11%~12%、例えば、12%~13%、例えば、13%~14%、例えば、14%~15%、例えば、15%~16%、例えば、16%~17%、例えば、17%~18%、例えば、18%~19%、例えば、19%~20%の量で含む。

【0056】

一実施形態では、PEOは、10kDaから2000kDaの間、例えば、50kDa~1000kDa、例えば、100kDa~500kDa、例えば、150kDa~300kDaの平均分子量を有する。一実施形態では、PEOは、100kDaから500kDaの間の平均分子量を有する。一実施形態では、PEOは、100kDaから400kDaの間の平均分子量を有する。一実施形態では、PEOは、100kDaから300kDaの間の平均分子量を有する。一実施形態では、PEOは、約200kDaの平均分子量を有する。

【0057】

一実施形態では、PEOは、約80%~99%、例えば、約85%~95%、例えば、約88%~92%、例えば、約90%の量で医薬組成物中に存在する。一実施形態では、PEOは、約80重量%~99重量%の量で組成物中に存在する。一実施形態では、PEOは、約83重量%~97重量%の量で組成物中に存在する。一実施形態では、PEOは、約85重量%~95重量%の量で組成物中に存在する。一実施形態では、PEOは、約87重量%~93重量%の量で組成物中に存在する。一実施形態では、PEOは、約90重量%の量で組成物中に存在する。

【0058】

一実施形態では、PEOは、約85重量%~95重量%、例えば、85%~86%、例えば、86%~87%、例えば、87%~88%、例えば、88%~89%、例えば、89%~90%、例えば、90%~91%、例えば、91%~92%、例えば、92%~93%、例えば、93%~94%、例えば、94重量%~95重量%の量で医薬組成物中に

10

20

30

40

50

存在する。

【0059】

本開示による一実施形態では、活性成分、PEOならびにHPMC及び／またはHPMC-ASは、単一のマトリックス中にある。一実施形態では、組成物は、活性成分、HPMC及び／またはHPMC-AS、ならびにPEOを含む均一な分散物である。「均一な分散物」とは、成分が分散物全体に均等または均質に分布しているものを意味する。

【0060】

PEO、HPMC、及びHPMC-ASは、親水性であり、ゲルを形成するとみなされる。水中では、それらのいずれかまたはその混合物から構成されるマトリックスは、溶解に至る一連のプロセス、すなわち、水の浸透、水和、解緩、ゲル形成、及び緩い鎖の媒体への移行を経る。マトリックスが第一ステップの水の高速浸透を防止するような方法で生成される場合、表面上に薄い放出層が形成されるだけで、投与単位が徐々に浸食される結果となる。

【0061】

このようなマトリックスは、特にPEOの高変形性／可塑性及び低融点により、射出成形、熱溶融押出、カレンダーリングなどの熱可塑性プロセスによって、または十分な圧力での圧縮によって得ることができる。目的は、割れまたは粒子間チャンネルの発生を低減することにより、水の浸透を防止することである。

【0062】

本開示による組成物は、主に浸食によって活性成分を放出する。したがって、活性成分の放出は、浸食速度に厳密に従う。この機構は、放出が主に拡散によって制御されるのとは対照的に、異なるタイプの活性成分間で変動する傾向が少ない。実施例では、異なる活性成分が同等の溶解プロファイルを示すことを実証する。

【0063】

本開示の一態様は、

- i. 本明細書に記載の活性成分、またはその薬学的に許容される塩と、
- ii. HPMC及び／またはHPMC-ASと、
- iii. ポリエチレンオキシド（PEO）とを含むマトリックスを含む組成物であって、PEO（成分i.）とHPMC及び／またはHPMC-AS（成分ii.）との重量比が、8：2から9：0.1の間である、組成物である。

【0064】

一実施形態では、PEO、HPMC、及びHPMC-ASは、本明細書に記載される通りである。

【0065】

一実施形態では、HPMC及び／またはHPMC-ASに対するPEOの重量比は、約8：1から約9.5：1の間、例えば、8.1：1、8.2：1、8.3：1、8.4：1、8.5：1、8.6：1、8.7：1、8.8：1、8.9：1、9.0：1、9.1：1、9.2：1、9.3：1、9.4：1、または9.5：1である。

【0066】

一実施形態では、HPMC及び／またはHPMC-ASに対するPEOの重量比は、9：1である。一実施形態では、HPMC及び／またはHPMC-ASに対するPEOの重量比は、8：2である。一実施形態では、HPMC及び／またはHPMC-ASに対するPEOの重量比は、9.5：1である。一実施形態では、HPMC及び／またはHPMC-ASに対するPEOの重量比は、9：0.5である。一実施形態では、HPMC及び／またはHPMC-ASに対するPEOの重量比は、8.5：1である。一実施形態では、HPMC及び／またはHPMC-ASに対するPEOの重量比は、8.6：1である。

【0067】

一実施形態では、組成物は、HPMCを含まない。

【0068】

さらなるポリマー

本開示による組成物は、1つ以上のさらなるポリマーを含んでもよい。1つ以上のさらなるポリマーは、イオン性、非イオン性、水不溶性ポリマー、及び水溶性ポリマーからなる群から独立して選択され得る。一実施形態では、1つ以上のポリマーは、1つ以上の水溶性ポリマーである。

【0069】

一実施形態では、1つ以上のさらなるポリマーは、多糖類、アクリレート、及びポリシロキサン、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択される。

【0070】

別の実施形態では、1つ以上のさらなるポリマーは、ポリエチレンオキシドグルコマンナン、ガラクトタン、グルカン、ポリガラクトツロン酸、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリキシラン、ポリガラクトマンナン、ラノガラクトツロナン、ポリキシログリカン、アラビノガラクトタン、デンプン、アルギン酸塩、キサンタンガム、カラギーナン、寒天、デキストラン、ペクチン、セルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルブチラル、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セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースステアレート、カルボキシメチルセルロース、カルボマー、ポリアクリル酸、ポリ(メチルアクリル)酸、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシ吉草酸塩、ポリヒドロキシフェニル吉草酸塩、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリアクリルアミド、及びそれらの誘導体またはコポリマーからなる群から独立して選択される。

【0071】

本発明者らは、驚くべきことに、本開示による組成物が滑沢剤の存在を必要としないことを示した。滑沢剤は、一般に、製剤の加工中に粉末の特性を向上させるために必要であり、摩擦を低減することによって機能する。PEOの特性及び使用するPEOの量に起因して、本開示による組成物を調製するための加工中に滑沢剤は必要ではない。したがって、一実施形態では、本開示による組成物は、滑沢剤を含まない。一実施形態では、組成物は、追加の滑沢剤を含まない。例えば、組成物は、脂肪酸の二価塩、例えば、脂肪酸のマグネシウム、カルシウム、または亜鉛の塩などの脂肪酸の金属塩、脂肪酸、脂肪酸エステルまたはタルクから選択される滑沢剤を含まない。

【0072】

活性薬学的成分

本発明による組成物は、活性成分またはその薬学的に許容される塩を持続放出する。

【0073】

本発明者らは、本開示による製剤が、ホルモンまたは内分泌因子のレベルを調節することができる活性成分、特に、24時間の間にヒトの体内でそのレベルが周期変動するホルモン及び内分泌因子にとって有利な持続放出プロファイルをもたらすことを示した。したがって、一実施形態では、活性成分は、トリヨードチロニンまたはトリヨードチロキシンなどの甲状腺ホルモンまたは甲状腺ホルモン調節剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、レニン阻害剤、アンジオテンシン阻害剤、アンジオテンシン受容体アゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン経路阻害剤、プロラクチン放出剤、メラトニンなどのメラトニン受容体アゴニスト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、プレドニゾンなどのコルチコステロイド、卵胞刺激ホルモン受容体アゴニスト、テストステロンまたはテストステロン誘導体などのアンドロゲン、成長ホルモン分泌促進物質、グレリン受容体アゴニスト、線維芽細胞成長因子21アナログ、線維芽細胞成長因子21受容体アゴニスト、アディポネクチン受容体アゴニスト、レプチンアナログ、レプチン受容体アゴニスト、ならびにバソプレシン受容体アゴニストからなる群から選択される。

【0074】

本開示による組成物によって提供される活性成分の放出プロファイルは、自然の健康レベルが夜間または早朝を通して増加または減少し、その後ベースラインまで戻るホルモンまたは内分泌因子のホルモンまたは内分泌シグナル伝達を調節する活性成分にとって有利

10

20

30

40

50

である。即時放出製剤とは対照的に、本明細書に開示の組成物は、患者にとって都合のよい時間での活性成分の投与を可能にし、その放出プロファイルは、影響されているホルモンまたは内分泌シグナル伝達の自然周期変動に従って好ましい。

【0075】

活性成分は、当業者によって理解されるように、異なる機構を介してホルモンまたは内分泌のシグナル伝達を調節することができる。例えば、活性成分またはその塩は、トリヨードチロニンまたはメラトニンなどの内分泌因子またはホルモン自体であり得る。活性成分は、ホルモンまたは内分泌シグナル伝達に影響を及ぼし得る活性成分に変換されるプロドラッグであり得る。活性成分は、内因性ホルモンまたは内分泌因子と同じ様式で同じ受容体に作用し得る。活性成分が特定のホルモンまたは内分泌因子のシグナル伝達経路の上流または下流の受容体において、二次メッセンジャーの放出などの該ホルモンまたは内分泌因子と同じ効果で作用することも可能である。

10

【0076】

したがって、一実施形態では、活性成分は、自然の健康レベルが夜間に増加または減少するホルモンまたは内分泌因子のホルモンまたは内分泌シグナル伝達を調節することができる。一実施形態では、活性成分は、自然のレベルが午前12時から午前6時の間に増加または減少するホルモンまたは内分泌のシグナル伝達を調節する。

【0077】

一実施形態では、前記ホルモンまたは内分泌シグナル伝達の自然のシグナル伝達レベル、または前記ホルモンまたは内分泌因子の自然のレベルは、主要睡眠エピソードの開始の1～6時間後、例えば、主要睡眠エピソードの開始の1～5時間、1～4時間、または1～3時間後に増加または減少する。

20

【0078】

一実施形態では、活性成分は、自然の健康レベルが早朝を通じて増加または減少するホルモンまたは内分泌因子のホルモンまたは内分泌シグナル伝達を調節することができる。

【0079】

例えば、甲状腺ホルモン、メラトニン、プロラクチン、グレリン、レプチンまたはバソプレシンなどのホルモン及び内分泌因子のシグナル伝達は、夜間の時間帯に増加する¹²。したがって、一実施形態では、活性成分は、甲状腺ホルモン、メラトニン受容体アゴニスト、プロラクチン放出剤、グレリン受容体アゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、及びバソプレシン受容体アゴニストからなる群から選択される。

30

【0080】

コルチゾール、テストステロン、線維芽細胞成長因子またはアディポネクチンなどのホルモン及び内分泌因子のシグナル伝達は、早朝を通して増加する。したがって、一実施形態では、活性成分は、コルチコステロイド、アンドロゲン、線維芽細胞成長因子21アナログ、及びアディポネクチン受容体アゴニストからなる群から選択される。

【0081】

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系は、主にアンジオテンシンIIの産生による血圧の重要な調節因子である。レニンの分泌は、交感神経の活性化の結果として、覚醒前の早朝に活性化される。レニンとアルドステロンの両方は、正常血圧型と高血圧型の個体の両方で著しい概日パターンを示し、ピーク値は早朝に検出され、深夜に最低点に低下する。したがって、レニン-アンジオテンシン阻害剤を投与して、高血圧患者のシグナル伝達を低下させ、それによって血圧を低下させることができる。一実施形態では、活性成分は、レニン阻害剤、アンジオテンシン阻害剤、アンジオテンシン受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、及びレニン-アンジオテンシン-アルドステロン経路阻害剤からなる群から選択される。

40

【0082】

実施例によって示されるように、本開示による製剤は、ベースラインに安全に戻ることを伴う健康な個体における24時間の間の異なるホルモンまたは内分泌因子のレベルの自然周期変動に一致するのに適切である活性成分の持続放出を提供する。したがって、本開

50

示による組成物は、患者のニーズに従って活性成分を提供し、特に慢性処置を必要とする患者において、より良好な治療成績、副作用の低減、及び／または生活の質の改善をもたらす高い可能性を有する。

【0083】

一実施形態では、本開示は、

- a. 本明細書に記載の活性成分、またはその薬学的に許容される塩と、
- b. 本明細書に記載の、全量 0.1 重量%～20 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. 80 から 99.9 重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む組成物を提供する。

10

【0084】

一実施形態では、本開示は、

- a. 本明細書に記載の活性成分、またはその薬学的に許容される塩と、
- b. 本明細書に記載の、0.1 重量%～20 重量%の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）と、
- c. 80 から 99.9 重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む組成物を提供する。

【0085】

一実施形態では、本開示は、

- a. 本明細書に記載の活性成分、またはその薬学的に許容される塩と、
- b. 本明細書に記載の、0.1 重量%～20 重量%の量のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. 80 から 99.9 重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む組成物を提供する。

20

【0086】

一実施形態では、活性成分は、甲状腺ホルモン、例えば、トリヨードチロニンまたはトリヨードチロキシンである。

【0087】

一実施形態では、活性成分は、トリヨードチロキシン（本明細書では T4 またはチロキシンとも呼ばれる）またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0088】

一実施形態では、活性成分は、トリヨードチロニン（本明細書では T3、LT3 またはリオチロニンとも呼ばれる）またはその薬学的に許容される塩である。

【0089】

トリヨードチロニンは、胃の pH 及び酵素条件下で安定ではない。したがって、本開示による持続放出組成物の 1 つの利点は、胃内での分解から T3 を少なくとも部分的に保護して、即時放出製剤と比較して、より高いバイオアベイラビリティを可能にすることである。

【0090】

一実施形態では、本発明による組成物は、トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩を、1 から 100 μg の間、例えば、約 2 から 70 μg の間、例えば、約 5 から 50 μg の間の量で含む。

40

【0091】

一実施形態では、本発明による組成物は、トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩を、5 から 50 μg の間、例えば、5～7 μg 、例えば、7～9 μg 、例えば、9～11 μg 、例えば、11～13 μg 、例えば、13～15 μg 、例えば、15～17 μg 、例えば、19～21 μg 、例えば、21～23 μg 、例えば、23～25 μg 、例えば、25～27 μg 、例えば、27～29 μg 、例えば、29～31 μg 、例えば、31～33 μg 、例えば、33～35 μg 、例えば、35～37 μg 、例えば、37～39

50

μg、例えば、39～41 μg、例えば、41～43 μg、例えば、43～45 μg、例えば、45～47 μg、例えば、47～50 μgの量で含む。

【0092】

一実施形態では、本開示は、

- a. 本明細書に記載のトリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩と、
- b. 本明細書に記載の、全量0.1重量%～20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. 80から99.9重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む組成物を提供する。

10

【0093】

一実施形態では、活性成分は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、プレドニゾンなどのコルチコステロイドまたはその薬学的に許容される塩である。

【0094】

一実施形態では、本開示は、

- a. 本明細書に記載のコルチコステロイドまたはその薬学的に許容される塩と、
- b. 本明細書に記載の、全量0.1重量%～20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. 80から99.9重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む組成物を提供する。

20

【0095】

一実施形態では、活性成分は、ブプロピオン、ウェルブトリン、ホルフィボ、またはアプレジンなどのドーパミン再摂取阻害剤またはその薬学的に許容される塩である。

【0096】

一実施形態では、本開示は、

- a. 本明細書に記載のドーパミン再取り込み阻害剤またはその薬学的に許容される塩と、
- b. 本明細書に記載の、全量0.1重量%～20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. 80から99.9重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む組成物を提供する。

30

【0097】

一実施形態では、活性成分は、セルトラリン、フルオキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、パロキセチン、またはフルボキサミンなどのセロトニン再取り込み阻害剤またはその薬学的に許容される塩である。

【0098】

一実施形態では、本開示は、

- a. 本明細書に記載のセロトニン再取り込み阻害剤、またはその薬学的に許容される塩と、
- b. 本明細書に記載の、全量0.1重量%～20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
- c. 80から99.9重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む組成物を提供する。

40

【0099】

一実施形態では、活性成分は、メラトニンなどのメラトニン受容体アゴニストまたはその薬学的に許容される塩である。

【0100】

一実施形態では、本開示は、以下を含む組成物を提供する：

50

- a. 本明細書に記載のメラトニン受容体アゴニスト、またはその薬学的に許容される塩、
b. 本明細書に記載の、全量 0.1 重量%～20 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ならびに
c. 80 から 99.9 重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）。

【0101】

一実施形態では、活性成分は、メラトニンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0102】

一実施形態では、活性成分は、アリスキレンなどの血圧を低下させることができるレニン阻害剤またはその薬学的に許容される塩である。一実施形態では、活性成分は、血圧を低下させることができるアンジオテンシン阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断剤、もしくはアンジオテンシン変換酵素阻害剤、またはその薬学的に許容される塩である。一実施形態では、活性成分は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン経路阻害剤またはその薬学的に許容される塩である。

【0103】

一実施形態では、本開示は、

- a. 本明細書に記載のレニン阻害剤もしくはアンジオテンシン阻害剤、またはその薬学的に許容される塩と、
b. 本明細書に記載の、全量 0.1 重量%～20 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
c. 80 から 99.9 重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む組成物を提供する。

【0104】

一実施形態では、活性成分は、プロラクチンの分泌を誘導することができるプロラクチン放出剤またはその薬学的に許容される塩である。

【0105】

一実施形態では、本開示は、

- a. 本明細書に記載のプロラクチン放出剤、またはその薬学的に許容される塩と、
b. 本明細書に記載の、全量 0.1 重量%～20 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
c. 80 から 99.9 重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）と、を含む組成物を提供する。

【0106】

調製方法

本開示の一態様は、

- a. i) PEO、ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／または HPMC-AS、ならびに iii) 活性成分またはその薬学的に許容される塩を含む熔融均一分散物を調製するステップと、
b. 前記熔融物を冷却して、固体組成物を得るステップと、を含む、組成物を製造する方法を提供する。

【0107】

熔融物は、粉末の混合物を、複数の粉末または粉末のうちの 1 つを少なくとも部分的に溶解する温度まで加熱することによって調製され得る。一実施形態では、ステップ a) は、複数の粉末、または粉末のうちの 1 つを少なくとも部分的に溶解する温度まで、混合物を加熱することを含む。一実施形態において、ステップ a) は、混合物を圧縮することをさらに含む。

【0108】

一態様では、本開示は、

i. 活性成分もしくはその薬学的に許容される塩、HPMC及び／またはHPMC-ASならびにPEOの粉末を混合するステップと、

ii. 前記混合物を圧縮して、マトリックス中の成分の均一分散を得るステップと、を含む、組成物を製造する方法を提供する。

【0109】

溶融分散すること、または固体を混合及び圧縮することのいずれかによって均一分散を達成するためのプロセス及び方法論は、当業者には公知である¹⁴。例えば、本明細書に記載の方法を実施するための方法論としては、これらに限定されないが、ローラー圧縮、カレンダーリング、スラッグ法または空気圧乾式造粒などにより達成される乾式造粒、真空圧縮成形（VCM）などの圧縮成形、直接圧縮（DCT）、ホットメルト押出（HME）、超音波補助圧縮、または湿式造粒が挙げられる。

10

【0110】

一実施形態では、混合物を圧縮してマトリックス中の成分の均一な分散を得るステップi)は、乾式造粒法によって実行される。一実施形態では、乾式造粒は、ローラー圧縮によって行われる。

【0111】

一実施形態では、方法は、組成物を固体組成物に圧縮するステップをさらに含む。一実施形態では、組成物は、錠剤にプレスされる。

【0112】

したがって、一実施形態では、本開示による組成物は、錠剤に圧縮される。十分な力で圧縮すると、顆粒間の亀裂が小さい錠剤が得られ、これにより水の浸透速度が低減し、錠剤の適度な浸食が確保される。当業者は、適切な圧縮を達成して水の浸透速度を遅くすることを確保する方法、及び使用される材料または設備に応じて圧縮力を最適化する方法を認識している。

20

【0113】

一実施形態では、PEO、HPMC及びまたはHPMC-ASならびに活性成分は、本明細書に記載されるとおりである。

【0114】

賦形剤

本開示による組成物は、1つ以上の追加の賦形剤を含み得る。賦形剤は、薬の活性成分と共に製剤化される薬理学的に不活性な物質である。

30

【0115】

一実施形態では、本発明による医薬組成物は、1つ以上の賦形剤を含む。1つ以上の賦形剤は、固体担体、希釈剤、香味剤、可溶化剤、滑沢剤、流動化剤、懸濁剤、結合剤、充填剤、防腐剤、付着防止剤、湿潤剤、錠剤崩壊剤、吸着剤、及び／または封入／コーティング材として機能し得る。

【0116】

一実施形態では、1つ以上の追加の賦形剤は、結合剤、充填剤、滑沢剤、放出制御賦形剤、安定剤、可塑剤、抗酸化剤、及び防腐剤からなる群のうちの1つ以上から選択される。

40

【0117】

一実施形態では、組成物は、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、セルロース、酢酸セルロース、圧縮性糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エチルセルロース、フルクトース、イソマルト、ラクチトール、ラクトース、マンニトール、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、微結晶セルロース（MCC）、ポリデキストロース、アルギン酸ナトリウム、ソルビトール、タルク及びキシリトールからなる群から選択される充填剤などの充填剤を含む。

【0118】

一実施形態では、組成物は、アカシア、アルギン酸、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、酢酸フタル酸セルロース、キトサン、コポリドン、

50

デキストレート、デキストリン、デキストロース、エチルセルロース、ゼラチン、グアーガム、ヒドロエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルデンブン、ヒプロメロース、メチルセルロース、ポロキサマー、ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポビドン、アルギン酸ナトリウム、スクロース、デンブン、アルファ化デンブン、及びマルトデキストリンからなる群から選択される結合剤などの結合剤を含む。

【0119】

一実施形態では、組成物は、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、硬化ヒマシ油、水素化植物油、ラウリル硫酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、中鎖トリグリセリド、パルミチン酸、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、シリカ、及びステアリン酸亜鉛からなる群から選択される滑沢剤などの滑沢剤を含む。

10

【0120】

保存剤は、抗菌剤または抗酸化剤であり得る。防腐剤は、 TiO_2 などの光フィルターまたは光遮断剤でもあり得る。本開示の一実施形態では、組成物は、1つ以上の防腐剤を含む。一実施形態では、1つ以上の保存剤は、抗菌剤、抗酸化剤、光フィルター、または光遮断剤からなる群から独立して選択される。

【0121】

一実施形態では、組成物は、機能性セルロース、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリル、パルミチン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、グアーガム、ポリビニルアルコール、アルギン酸塩、キサンタンガム、カルナウバロウ、黄色ワックス、白色ワックス、ゼイン、カラギーナン、カルボマー、及び寒天からなる群から選択される放出制御賦形剤などの放出制御賦形剤を含む。

20

【0122】

本発明の目的に適しており、当業者に知られている任意の他の賦形剤は、本発明に包含されると見なされる。

【0123】

持続放出製剤
錠剤

一実施形態では、本開示は、本明細書に記載の組成物を含む医薬製剤または医薬組成物に関する。

30

【0124】

したがって、一実施形態では、本明細書に記載の組成物は、医薬組成物である。一実施形態では、本明細書に記載の組成物は、医薬製剤である。

【0125】

医薬製剤、薬学的に安全な製剤、及び薬学的に許容される製剤という用語は、互換的に使用される。

【0126】

一実施形態では、本明細書に記載の医薬製剤または医薬組成物は、トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩の持続放出をもたらす。

40

【0127】

錠剤は、活性物質（複数可）と賦形剤との混合物を含み、固体用量へとプレスまたは圧縮された医薬剤形である。錠剤は、使用するのが単純かつ簡便である。錠剤は、正確に測定された投与量の活性成分（複数可）を、簡便な携帯可能な包装で提供する。製造プロセス及び技術は、錠剤の特別な特性、例えば、長期放出または急速溶解製剤を提供することができる。錠剤は、計量が容易であり、物理的完全性が高い。

【0128】

錠剤は、当該技術分野で公知の方法、例えば、これらに限定されないが、真空圧縮成形（VCM）、湿式造粒、乾式造粒、直接圧縮（DCT）、ホットメルト押出及びカレンダーリング、ローラー圧縮、またはそれらの組み合わせにより製造できる。一実施形態では、

50

錠剤は、本明細書に記載されるように調製される。

【0129】

一実施形態では、医薬製剤は、錠剤、ミニタブレット、マイクロタブレット、被覆錠剤、被覆ミニタブレット、被覆マイクロタブレット、球体、及び被覆球体からなる群から選択される。

【0130】

一実施形態では、医薬製剤は、例えば、円筒形のモノリシック錠剤などのモノリシック剤形である。

【0131】

一実施形態では、医薬製剤は、全重量50～800mgの錠剤である。

【0132】

一実施形態では、医薬製剤は、全重量50～250mg、例えば、100～200mg、例えば、150mgの錠剤である。

【0133】

別の実施形態では、錠剤は、100から200の間、例えば、130～170、例えば、140～160、例えば、150の体積／重量比を有する。

【0134】

一実施形態では、医薬製剤は円筒形の錠剤であり、ここで、錠剤は、2～4mm、例えば3mmの一寸法と、6～20mm、例えば8mmの別の寸法とを有する。

【0135】

本開示によると、医薬製剤は、コーティングを含み得る。コーティングは、製剤の保護及び安定化を提供するような材料によって形成され得る。コーティングは、本明細書に記載のさらなる賦形剤を含み得る。

【0136】

したがって、一実施形態では、医薬製剤は、コーティングをさらに含む。さらなる実施形態では、コーティング材は、1つ以上のポリマーを含む。別の実施形態では、コーティング材は、ポリアクリレート、ポリアクリレート誘導体、及びそれらのコポリマーからなる群のうちの1つ以上を含む。別の実施形態では、コーティング材は、1つ以上のセルロース誘導体を含む。別の実施形態では、コーティング材は、シェラックを含む。

【0137】

一実施形態では、医薬製剤は、経口利用可能である。

【0138】

別の態様では、医薬組成物は、固体剤形である。一実施形態では、製剤は、経口利用可能な固形剤形である。

【0139】

一実施形態では、医薬組成物は、単一単位経口剤形である。別の実施形態では、医薬組成物は、複数単位経口投薬剤形である。

【0140】

一実施形態では、製剤単位は、被覆もしくは非被覆錠剤、被覆もしくは非被覆ミニタブレット、被覆もしくは非被覆マイクロタブレット、及び被覆もしくは非被覆球体、または熱成形固体経口剤形からなる群から選択される。

【0141】

一実施形態では、医薬製剤は、カプセル、例えば、ハードシェルカプセル、例えば、さらに外側コーティングを含むハードシェルカプセルなどの内部に含有される。

【0142】

持続放出組成物では、複数の因子が活性成分の放出速度に影響を与える可能性がある。放出速度は、製造したバッチの溶解プロファイルを評価することによって決定することができる。溶解試験実験から生成されたインビトロの薬物溶解データは、インビトロインビボ相関（IVIVC）によってインビボの薬物動態データに関連し得る。

【0143】

10

20

30

40

50

医療的使用

一態様では、本開示は、薬剤として使用するための本明細書に記載の組成物または医薬製剤に関する。

【0144】

一態様では、本開示は、ホルモンまたは内分泌シグナル伝達を調節できる調節における使用のための本明細書に記載の組成物または医薬製剤に関する。

【0145】

一実施形態では、ホルモンまたは内分泌シグナル伝達の自然のレベルは、24時間の間に周期変動する。一実施形態では、ホルモンまたは内分泌シグナル伝達の自然のレベルは、午前12時から午前7時の間で増加または減少する。

【0146】

一実施形態では、本開示は、甲状腺機能低下症の処置における使用のための、及び／または甲状腺機能低下症の処置に伴う副作用の出現を予防もしくは低減するために使用するための、本明細書に記載の組成物又は医薬製剤に関する。

【0147】

一実施形態では、本開示は、骨損傷、軟骨損傷、粘液水腫、甲状腺腫の処置における、及び／または脳卒中の処置における使用のための、本明細書に記載の組成物または医薬製剤に関する。

【0148】

甲状腺機能低下症は、複数の原因、例えば、自己免疫疾患、放射線処置、甲状腺の一部もしくは全ての外科的除去、他の薬での処置、先天性疾患、または妊娠に由来し得る。これはまた、がん罹患している患者にも現れる場合があり、または他の薬での処置によって引き起こされる場合もあり、これは薬物誘発性甲状腺機能低下症として知られている。

【0149】

したがって、一実施形態では、本開示は、甲状腺機能低下症の処置における使用のための組成物または医薬製剤であって、甲状腺機能低下症が、自己免疫疾患、放射線処置、甲状腺の一部もしくは全ての外科的除去（甲状腺切除）、他の薬での処置、先天性疾患及び妊娠からなる群から選択される1つ以上に起因する、組成物または医薬製剤に関する。

【0150】

一実施形態では、本開示は、甲状腺機能低下症の処置における使用のための組成物または医薬製剤であって、甲状腺機能低下症が、薬物誘発性甲状腺機能低下症である、組成物または医薬製剤に関する。

【0151】

一実施形態では、本開示は、低レベルの甲状腺ホルモンを示す全般的ながん患者における甲状腺機能低下症の処置における使用のための組成物または医薬製剤に関する。別の実施形態では、がん患者は、チェックポイント阻害剤で処置される。さらなる実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4及び／またはα-PDL1からなる群から選択される。

【0152】

本明細書に開示の発明の1つの利点は、概日リズム及びベースラインレベルに安全に戻ることを伴う自然周期変動に従う生理学的ホルモンレベルをもたらすことである。

【0153】

一実施形態では、本開示は、甲状腺機能低下症の処置の副作用の低減及び／または予防における使用のための組成物または医薬製剤に関する。別の実施形態では、副作用は、心血管疾患、高血圧、ミネラル代謝合併症、うつ病、呼吸困難、頭痛、振戦、緊張感または過敏性、筋力低下、食欲増加、下痢、月経不順、体重減少、熱感、発疹及び睡眠障害からなる群から選択される1つ以上である。

【0154】

一実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物または医薬製剤は、甲状腺機能低下症の処置の副作用に罹患している患者に投与される。

10

20

30

40

50

【0155】

一実施形態では、本開示は、アルツハイマー病またはハンチントン病などの神経変性疾患の処置または予防における使用のための、本明細書に記載の組成物または医薬製剤に関する。

【0156】

一実施形態では、本開示は、骨折または軟骨への損傷の間の軟骨細胞の刺激及び成熟、ならびに軟骨内骨化の進行における使用のための、本明細書に記載の組成物または医薬製剤に関する。

【0157】

一実施形態では、本開示は、虚血後脳損傷または事故における脳卒中の処置における使用のための、本明細書に記載の組成物または医薬製剤に関する。

10

【0158】

一実施形態では、本開示は、低体重患者における使用のための本明細書に記載の組成物または医薬製剤であって、10から75 μg の間のトリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩を含む、組成物または医薬製剤に関する。

【0159】

一実施形態では、本開示は、18歳未満の小児、低体重患者、または複数回投与される必要がある患者において本明細書に記載する使用のための組成物または医薬製剤であって、2.5から25 μg の間のトリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩を含む、組成物または製剤に関する。

20

【0160】

投与時間及びパラメータ

一実施形態では、本明細書に記載の組成物または医薬製剤は、18 h から 00 h の間、例えば、20 h から 22 h の間、例えば、21 h に投与される。

【0161】

一実施形態では、本明細書に記載の組成物または医薬製剤は、夕食中または夕食後、例えば、夕食後3時間以内、例えば、夕食後2時間以内、例えば、夕食後1時間以内、例えば、夕食後30分以内に投与される。

【0162】

一実施形態では、本明細書に記載の組成物または医薬製剤は、主要睡眠エピソードの前、例えば、主要睡眠エピソードの前3時間以内、例えば、主要睡眠エピソードの前2時間以内、例えば、主要睡眠エピソードの前1時間以内、例えば、主要睡眠エピソードの前30分以内に投与される。

30

【0163】

一実施形態では、本明細書に記載の組成物または医薬製剤は、1日1回投与される。

【0164】

一実施形態では、本明細書に記載の組成物または医薬製剤は、1日に複数回投与される。

【0165】

一実施形態では、本明細書に記載の組成物または医薬製剤は、空腹時に投与される。

40

【0166】

一実施形態では、本明細書に記載の組成物または医薬製剤は、即時放出製剤として投与される等量のトリヨードチロニンと比較して、トリヨードチロニンの T_{max} の増加をもたらす。

【0167】

一実施形態では、該 T_{max} の増加は、即時放出製剤として投与される等量のトリヨードチロニンと比較して、少なくとも約1時間、例えば、少なくとも約2時間、例えば、少なくとも約3時間、例えば、少なくとも約4時間、例えば、少なくとも約6時間である。

【0168】

一実施形態では、本明細書に記載の組成物または医薬製剤は、150から400 ng /

50

d L の間、例えば、200 から 350 ng / d L の間のトリヨードチロニンの c m a x をもたらす。

【実施例】

【0169】

実施例 1：製剤の製造

目的

持続放出製剤の調製について説明する。

【0170】

材料及び方法

T3 代替物としてイブプロフェンを用いた製剤：

10

製剤 A、B、C、E、及び F を、以下に詳述するように調製した：

Methocel（商標）（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、HPMC、Methocel K100M）または Aqoat（登録商標）（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、HPMC-AS、Aqoat-AS-LF）をポリエチレンオキシド、（分子量 200 kDa の PEO Polyoxy（商標）NF80）と混合した。

【0171】

5 mg のイブプロフェン（Sigma-Aldrich）を PEO（分子量 200 kDa）単独と、または 5～10% の Methocel（商標）もしくは 5～10% の Aqoat（登録商標）とともに均一に混合し、真空溶融押出機（MeltPrep（登録商標）VCM）を使用して錠剤に成形した。円筒形錠剤のサイズは、直径 8 mm、高さ 3 mm、（容積／重量＝1）、錠剤全重量 150 mg であった。

20

【0172】

T3 を含む製剤：

製剤 D、G、H、及び I を、以下に詳述するように調製した：

Aqoat（登録商標）（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、HPMC-AS）を、分子量 200 kDa の PEO と混合した。

【0173】

API としての T3 は、T3 TOCRIS（カタログ番号 6666）から購入した。製剤 D については、50 µg の T3 をアリコート希釈を使用して均一に混合して、真空溶融押出機（MeltPrep（登録商標）VCM）を使用して、10% の Aqoat とともに分子量 200 kDa の PEO と確実に均一にした。円筒形錠剤のサイズは、（直径 8 mm）、（高さ 3 mm）、（容積／重量＝1）、錠剤全重量 150 mg であった。

30

【0174】

製剤 G、H、及び I を、ローラー圧縮を用いた乾式造粒法により調製した。表 1 に記載するように、マトリックスの全重量及び HPMC-AS の量を変えて、3 つの異なる量の T3 を使用した（40 µg、30 µg、及び 20 µg）。

【0175】

40

【表 1】

表 1：調製した製剤。

I D	方法	cサイズ、 重量	A P I (m g)		マトリックス成分 (m g)		
			d I b u	T 3	P E O	M e t h o c c l (商 標)	A q a t (登録商 標)
A	V C M	3 x 8, 1 5 0 m g	5	—	1 4 5	—	—
B	V C M	3 x 8, 1 5 0 m g	5	—	1 3 0	1 5	—
C	V C M	3 x 8, 1 5 0 m g	5	—	1 3 0	—	1 5
D	V C M	3 x 8, 1 5 0 m g	—	0. 0 5	1 3 5	—	1 5
E	V C M	3 x 8, 1 5 0 m g	5	—	1 3 7. 5	7. 5	—
F	V C M	3 x 8, 1 5 0 m g	5	—	1 3 7. 5	—	7. 5
G	D G R C	2 x 8, 1 0 0 m g	—	0. 0 2	9 0	—	1 0
H	D G R C	3 x 8, 1 5 0 m g	—	0. 0 3	1 3 5	—	1 5
I	D G R C	4 x 8, 2 0 0 m g	—	0. 0 4	1 8 0	—	2 0

^a V C M : M e l t P r e p (登録商標)を使用した真空圧縮成形。^b D G R Cーローラ
ー圧縮を使用した乾式造粒。^c サイズ及び重量：円筒形サイズ高さmm×直径mm、重量
(m g)。

^d イブプロフェン

【0176】

実施例 2：T 3 代替物での溶解実験

目的

A P I アナログを用いて持続放出製剤の溶出プロファイルを研究する。

【0177】

材料及び方法

溶解方法：

T 3 代替物としてイブプロフェンを使用した場合、時間の関数としての累積薬物放出量
(%)を測定する実験を行った。

【0178】

溶解実験は、特別なインサート及び250mL 容器を備えたU S P 装置 2 (E r w e k
a D T 7 0、H e u s e n s t a m m、G e r m a n y)で実施した。錠剤を二つ組で
研究する(n=2)。2リットルの0.1Mリン酸緩衝液(pH6.8)を調製する。U

S P 浴を予熱する。250 ml の 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 6.8) を 6 つの溶解容器のそれぞれに加える。次いで、容器を 37 度にする (15 分)。FaSSGF 培地をビーカーに加え、人工腸液をシミュレートし、人工腸液をシミュレートしてリン酸緩衝液で pH 6.8 にした。溶解実験は、 $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ にて 50 rpm のパドル攪拌速度で、pH 6.8 (各製剤 2 つ) で最大 24 時間行った。0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、及び 5 時間後に試料 (1 mL) を取り出し、各容器から 0.5 mL の試料を採取し、HPLC バイアルにそのまま入れる。24 時間後にも試料を採取して分析し、実験を終了する。実験終了後、試料を処理せずに HPLC に供する。標準曲線を 250 ~ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から三つ組みで作成する。

【0179】

10

高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法を用いて、Dionex (Sunnyvale, USA) からの Ultimate 3000 HPLC システムを用いてイブプロフェンを定量した。Phenomenex (Vaerlose, Denmark) からの逆相 Kinetex 100A XB-C18 カラム ($4.6 \times 100\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$) を分離に使用し、移動相は A) 0.1% 酢酸と B) アセトニトリル中の 0.1% 酢酸を含んだ。溶媒 B の勾配を溶媒 A と、以下の順序で連続的に混合した：0 分 50% B、2 分 80% B、3 分 100% B、7 分 55% B、10 分 50% B。10 μL の容積を 1.0 mL/分の流速で溶離し、約 2.9 分後に溶離液を 230 nm の波長で検出した。次いで、標準曲線から得られたピーク面積の平均値を使用してイブプロフェンの濃度を計算した。標準曲線は、1 ~ 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲にわたって線形であった。

20

【0180】

結果

これらの結果は、製剤 A、B、C、E、及び F が、T3 代替物としてのイブプロフェンの薬物放出を遅延させることを示す (図 1)。製剤 A、B、C、E、及び F の溶解プロファイルは、Bowerbank et al. 2019⁹ 及び US 9,526,701 に記載されるような即時放出口チロニン製品からの発表された値と比較して、遅延している。即時放出口チロニン製品と比較して、製剤 A は 1 ~ 2 時間遅延した溶解プロファイルを示し、製剤 B、C、E 及び F は 3 ~ 4 時間遅延した溶解プロファイルを示した。

【0181】

結論

30

本開示による製剤は、既存の即放性リチロニン製剤と比較して、薬物放出が遅延している。

【0182】

実施例 3：T3 代替物の IVIVC 関連

目的

ホルモンレベルの自然変動に一致する持続放出をもたらすことによる製剤の能力を示す。

【0183】

方法

40

インビトロインビボ相関 (IVIVC) 法は、インビトロ溶解データを使用して、試験製品の薬物動態パラメータを使用して血中薬物レベルを導き出す。重畳アプローチは、溶解結果またはプロファイルから開始し、インビボまたは薬物濃度-時間推定プロファイルに発展する。したがって、T3 代替物であるイブプロフェンを用いた製剤 A ~ C で得られた溶解速度データを用いて、異なる投与量での T3 の予想プロファイルを、Qureshi et al. 2010¹⁰ に記載のよく実証された方法を用いてモデル化する。簡潔に述べると、これらのプロファイルを個別の投与量セグメントに変換する。T3 のバイオアベイラビリティは 95% であり、半減期 ($t_{1/2}$) はベースライン ($120\text{ng}/\text{dL}$) 補正後 4 時間であると推定され、分布容積 (V_d) は 75 kg 甲状腺機能正常個体の体重 (BW) で 0.2 L/kg である。次いで、異なる薬物動態パラメータを計算した。

【0184】

50

結果

異なるT3用量での製剤Cの重量予想全T3血清血漿プロファイル（I V I C）を図2に示す。50 μ gのT3の用量を想定した製剤A～Cの異なる予想薬物動態パラメータを表2に示す。

【0185】

I V I V C 相関からの予想値は、放出の遅延と24時間後のベースラインへの復帰を示す。これは、Bowerbank et al., 2019⁹及びUS9,526,701における即時放出からの発表されたデータとは対照的である。さらに、予想値は、T3の所望の生理学的値及び日中／夜間サイクルの変動に従っている。

【0186】

【表2】

表2：T3代替物イブuproフェンを用いた製剤A～C、E、及びFの溶解プロファイルに基づいて、I V I V C 相関から推定した薬物動態（PK）パラメータ。

PKパラメータ	製剤				
	A	B	C	E	F
全T3 ^a (mg)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ベースラインT3 (ng/dL)	120	120	120	120	120
C _{max} (ng/mL)	343	324	320	322.3 162	322.4 284
T _{max} (時間)	3	4	4.5	4.5	4
AUC _{0～24時間} (ng*h/dL)	4706	4374	4612	4633. 412	4651. 843

10

20

30

40

50

^a T3の想定用量。

【0187】

結論

本開示による製剤は、I V I V C 遅延放出及び24時間でのベースラインへの復帰を示す。

【0188】

実施例4：溶解速度及びT3とのI V I V C 相関

目的

Tについてのホルモンレベルの自然変動に一致するトリヨードチロニンの持続放出をもたらすことによる製剤の能力を示す。

【0189】

材料及び方法

製剤D、G、H、及びIの溶解速度を、実施例2に記載したのと同じ条件下で実施した。T3の量は、ELISAキットを製造業者の指示に従って（EliKine（商標）トリヨードチロニン（T3）ELISAキット、Tebubio）使用して定量した。

【0190】

溶解速度試験の間に得られた追加の薬物放出に基づいて数学的モデルを更新して、I V I V C 相関関係を実施例3に記載したように行った。

【0191】

結果

結果は、製剤 D が T 3 の薬物放出を遅延させることを示す（図 3）。溶解速度は、T 3 代替物を用いた製剤 C で行った観察に匹敵する。

【0192】

I V I V C 相関から得られた予想値は、遅延放出プロファイルを示し、T 3 の所望の生理学的値及び日中／夜間サイクル変動に従って、24 時間後にベースラインに戻る（図 4 A）。

T 3 の用量を変更した場合、マトリックスの量を調整する異なる錠剤（製剤 G、H、及び I）は、図 4 B に示すように適切な溶解プロファイルを示す。図 4 C ～ 4 F に示す I V I V C 相関は、遅延放出プロファイルを確認し、T 3 の所望の生理学的値及び日中／夜間サイクル変動に従って、24 時間後にベースラインに戻る（図 6 に示す）。

【0193】

【表 3】

表 3：T 3 を用いた製剤 D 及び G ～ I の溶解プロファイルに基づいて、I V I V C 相関から推定した薬物動態（PK）パラメータ。

PK パラメータ	製剤			
	D	G	H	I
全 T 3 ^a (mg)	0.05	0.02	0.03	0.04
ベースライン T 3 (ng/dL)	120	120	120	120
C _{max} (ng/mL)	352.65 35	206.84 83	239.73 79	321.82 44
T _{max} (時間)	4.5	6	6	6
AUC _{0～24 時間} (ng・h/dL)	4804.3 63	3586.7 00664	3862.7 24654	4444.8 52693

^a 実際の T 3 用量。

【0194】

結論

本発明による製剤は、自然の概日リズムプロファイルに対応してベースラインに安全に戻ることを伴うトリヨードチロニンの遅延放出をもたらす。

【0195】

患者のニーズに応じた異なる投与量に、本開示の製剤を用いて対応することができる。

【0196】

実施例 5：マトリックスのサイズ及び量の影響

目的

マトリックスのサイズ及び量が活性成分の放出にどのように影響するかを研究する。

【0197】

材料及び方法

代用分子イブプロフェンを用いた製剤：

製剤 A（マトリックス中に PEO のみ）によるイブプロフェン 5 mg の製剤を、VCM 法を使用して実施例 1 に従って調製し、溶解速度を実施例 2 と同様に研究した。2 つの製剤を調製した。

- ・ 円形ディスク：全重量 942 mg、高さ 3 mm × 直径 20 mm。
- ・ 小さい円筒形：全重量 301 mg、サイズ高さ 3 mm × 直径 8 mm。

【0198】

結果

溶解プロファイル（図 5 に示す）は、異なる形状及びマトリックスの量を有する本開示による製剤が、適切な範囲内で薬物放出を遅延させることができることを示す。

【0199】

結論

異なる形状及びマトリックスの量が、T3代替物の適切な持続放出をもたらす。

【0200】

実施例6：調製パラメータの研究

目的

5つの異なる圧縮力での直接圧縮及び真空圧縮成形を使用して調製した異なる錠剤からのイブuproフェン（IBU）の放出を研究する。

【0201】

材料及び方法

6つの異なる8mm錠剤圧縮製剤を製造し、標準的な溶解USP2装置を用いて三つ組で試験した。錠剤の溶解は、250mLの0.1Mリン酸緩衝液（pH6.8）を用いて50rpmでUSP2容器内で行った。30、60、90、120、150、180、210、240、及び300分で試料を採取し、HPLCを使用してイブuproフェン含量について分析した。錠剤の水の浸透について分析し、UVイメージングによってイメージングする。

【0202】

結果

試験した圧縮圧力範囲は、1～7.5N、すなわち、20～150トン/m²であった。結果は、融解温度85～145℃における錠剤の硬度または錠剤の品質のばらつきが、記載された圧縮力及び温度の制限内で、全体的な錠剤の性能に影響を与えなかったことを示す。

【0203】

実施例7：メラトニンの放出に関する研究

目的

本開示による製剤を使用したメラトニンの放出について研究する。

【0204】

材料及び方法

以下のパラメータに従って、幾何学的混合及び直接圧縮を使用して、2種のメラトニン錠剤を調製した：

製剤J：200mg錠剤、3×8mm、メラトニン5mg、HPMC-AS 19.5mg、PEO 17.5mg（n=3）

製剤K：500mg、3×10mm、メラトニン5mg、HPMC-AS 49.5mg、PEO 44.5mg

【0205】

実施例2に記載の通り、各製剤の腸内環境について、放出を三つ組の錠剤で行い（n=3）、HPLCを使用してメラトニンを検出した。放出速度を、Qureshi et al. 2010¹⁰に記載の方法を用いて、以下の想定パラメータを用いてIVIVCを用いるインビボ血清プロファイルに重畳した：経口バイオアベイラビリティ（BA）は15%、半減期（T_{1/2}）=45分、分布容積（Vd）は、文献¹⁶で発表されているように75Kgの体重（BW）について1602Lと想定する。

【0206】

結果

放出速度及び重畳血漿プロファイルを、それぞれ図7A及び7Bに示す。計算した薬物動態パラメータを以下の表に示す。

【0207】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4：メラトニンを含む製剤 J 及び K の溶出プロファイルに基づいて、I V I V C 相関から推定した薬物動態（PK）パラメータ。

	製剤	
PK パラメータ	J	K
全 A P I （m g）	5	5
C m a x （n g／m L）	1 9 3 5 0	1 2 9 6 2
T m a x （時間）	3	6
A U C 0 ～ 2 4 時 間 （p g ＊ h／m L）	7 2 4 7 3	6 8 0 5 4. 9

10

【0208】

結論

本発明による製剤は、自然の概日リズムプロファイルに対応してベースラインに安全に戻ることを伴うメラトニンの遅延放出をもたらす。

20

【0209】

患者のニーズに応じた異なる製剤に、本開示の製剤を用いて対応することができる。

【0210】

参考文献

1. Munoz－Ortiz, J., Sierra－Cote, M. C., Zapata－Bravo, E. et al. Prevalence of hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism in thyroid eye disease: a systematic review of the literature. Syst Rev 9, 201 (2020).

2. Hegedus L, Bianco AC, Jonklaas J, Pearce SH, Weetman AP, Perrus P. Primary COVIDs and quality of Life. Nat Rev Endocrinol. 2022 Apr;18(4):230－242.

3. Carle A, Faber J, Steffensen R, Laurberg P, Nygaard B. Hypothyroid Patients Encod ing Combined MCT10 and DIO2 Gene Polymorph isms May Prefer L－T3 + L－T4 Combination T reatment－Data Use ablind, randomized, li nical study. Eur Thyroid J. 2017 Jul;6(3):143－151.

4. W. Russell, R. F. Harrison, N. Smith, K. Darz y, S. Shalet, A. P. Weetman, R. J. Ross, Free Tri iodothyronine Has a Distinct Circadian R hythm That Is Delayed but Parallels Thy r otropin Levels, The Journal of Clinical E ndocrinology & Metabolism, Volume 93, Issu e 6, 1 June 2008, Pages 2300－2306.

5. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierr ez－Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme O E. Global epidemiology of hyperthyroidis

30

40

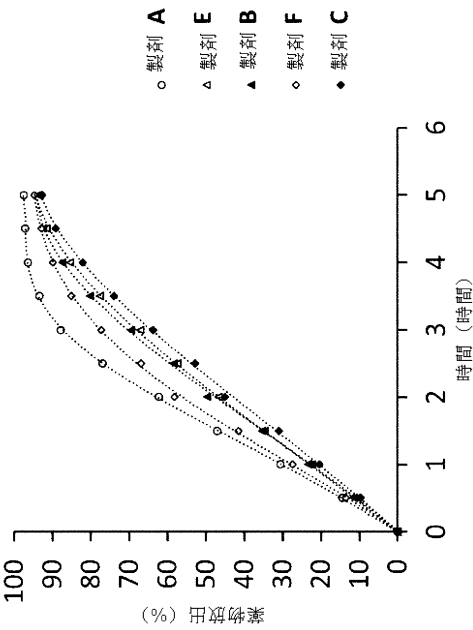
50

- m and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14 (5) :301–316.
6. Camilla Virili, Aletsandro Antonelli, Maria Giulia Santaguida, Salvatore Benvenega, Marco Centanni, Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine, *Endocrine Reviews*, Volume 40, Issue 1, February 2019, Pages 118–136
 7. Alexandra M. Dumitrescu, Erin C. Hanlon, Marilyn Arosemena, Olga Duchon, Matthew Ettleson, Mihai Giurcanu, and Antonio C. Bianco. *Thyroid*. Feb 2022. 196–205. 10
 8. Virili C, Brusca N, Capriello S and Centanni M (2021) Levothyroxine Therapy in Gastric Malabsorptive Disorders. *Front. Endocrinol*. 11:621616.
 9. Bowerbank SL, Carlin MG, Dean JR. Dissolution Testing of Single- and Dual-Component Thyroid Hormone Supplements. *Separations*. 2019;6 (1) :18. 20
 10. Qureshi SA. In Vitro-In Vivo Correlation (IVIVC) and Determining Drug Concentrations in Blood from Dissolution Testing – A Simple and Practical Approach. *The Open Drug Delivery Journal*, 2010, Volume 4
 11. Jonklaas J, Burman KD, Wang H, Latham KR. Single-dose T3 administration: kinetics and effects on biochemical and physiological parameters. *Ther Drug Monit*. 2015;37 (1) :110–118. 30
 12. Gamble KL, Berry R, Flank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Aug;10 (8) :466–75.
 13. Dumitrescu AM, Hanlon EC, Arosemena M, Duchon O, Ettleson M, Giurcanu M, Bianco AC. Extended Absorption of Liothyronine from Poly-Zinc-Liothyronine: Results from a Phase 1, Double-Blind, Randomized, and Controlled Study in Humans. *Thyroid*. 2022 Feb;32 (2) :196–205. 40
 14. Handbook of granulation technology, 2nd ed. International Standard Book Number –10:0–8247–2647–2. Taylor and Francis, 2005.
 15. van Tassell et al., “Pharmacokinetics of L-Triiodothyronine in Patients Undergoing Thyroid Hormone Therapy Withdrawal,” *Thyroid*, vol. 29, no. 10, pp. 1371–1379, Oct. 2019, doi:10.1089/thy.2019.0101. 50

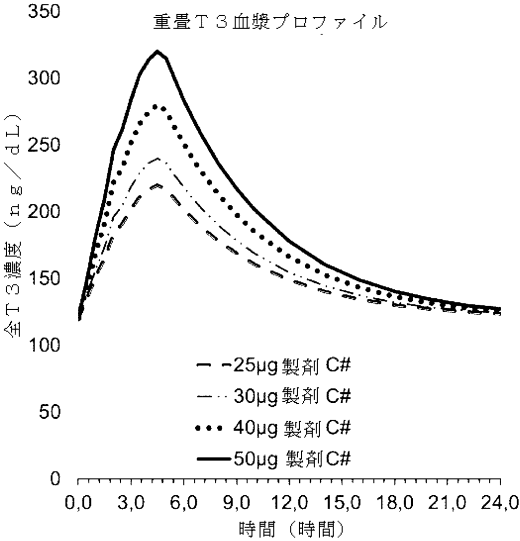
16. Harpsoe et al. “Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review”. European Journal of Clinical Pharmacology 71, 901–909 (2015)。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

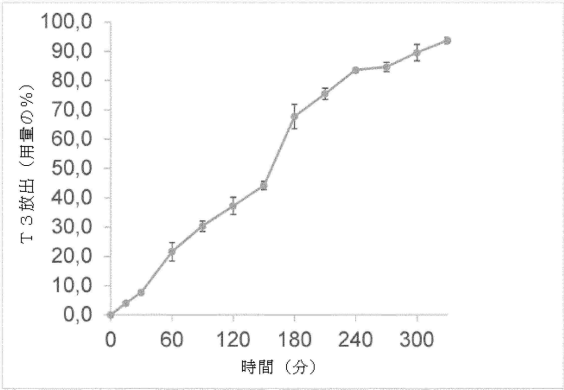
20

30

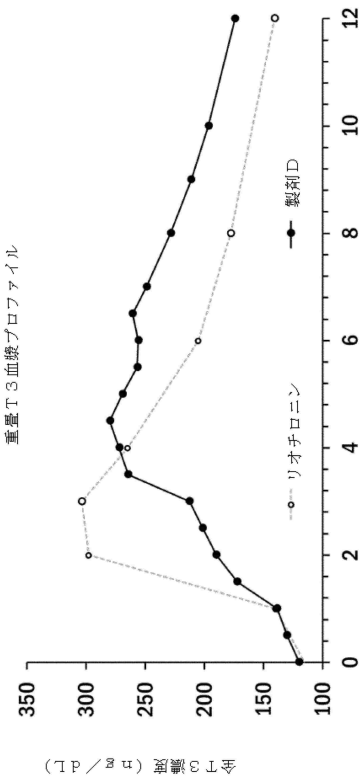
40

50

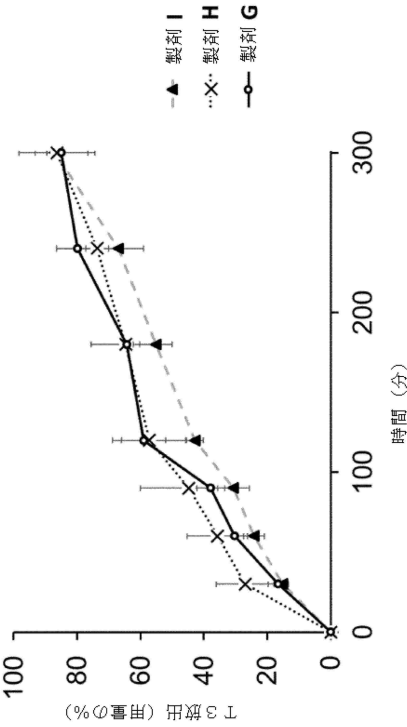
【図 3】



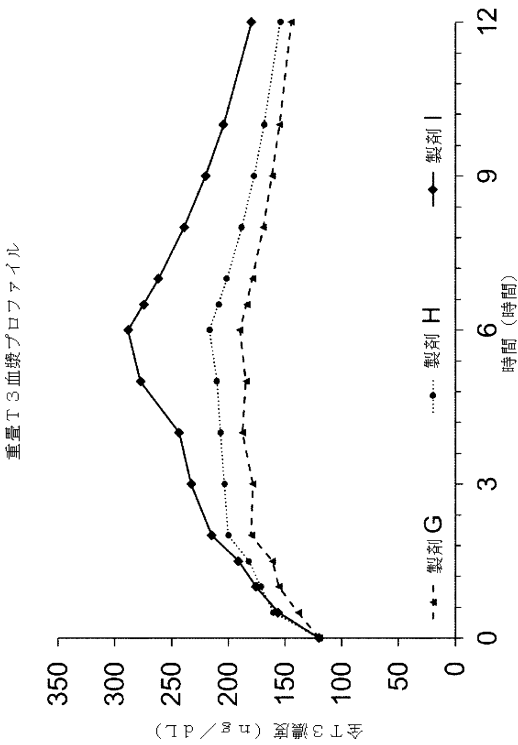
【図 4 A】



【図 4 B】



【図 4 C】



10

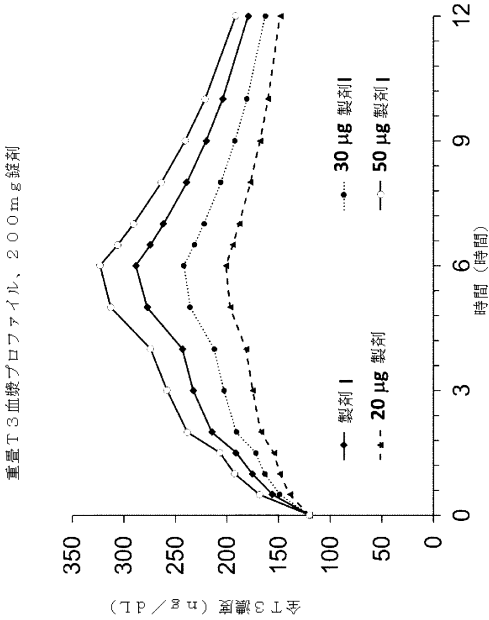
20

30

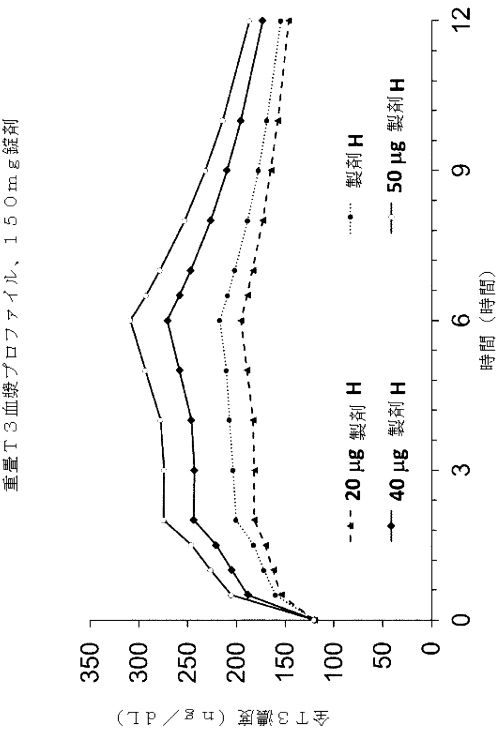
40

50

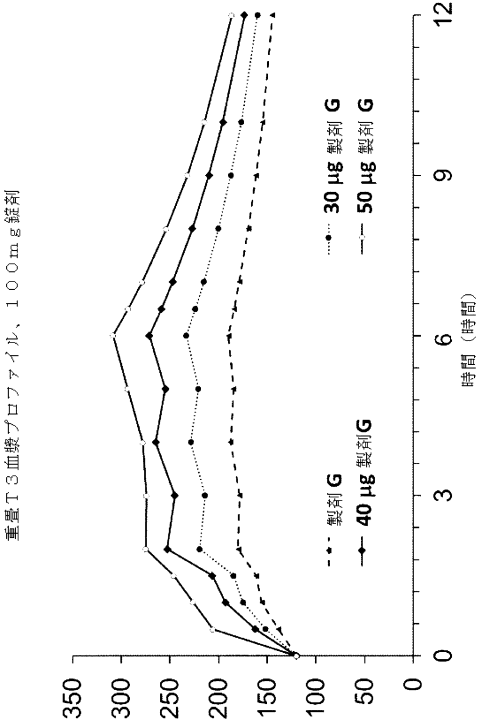
【図 4 D】



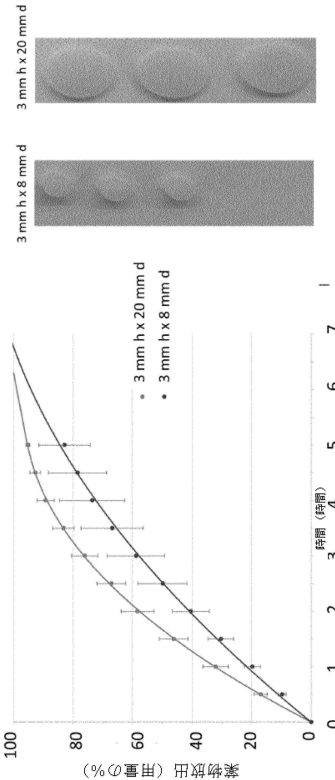
【図 4 E】



【図 4 F】



【図 5】



10

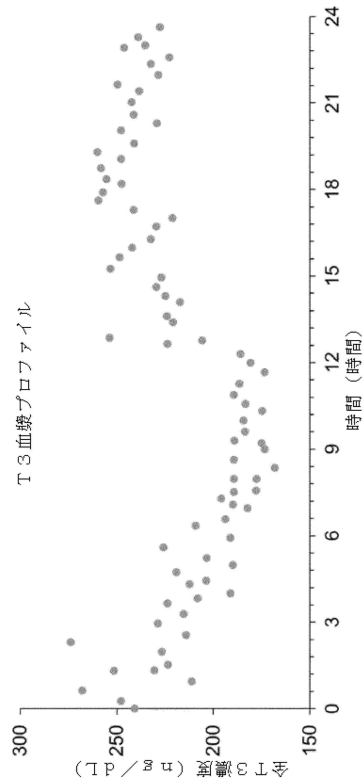
20

30

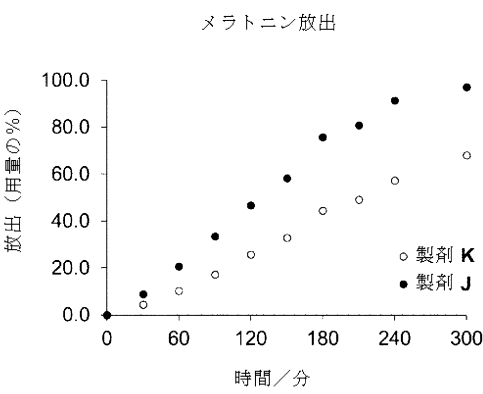
40

50

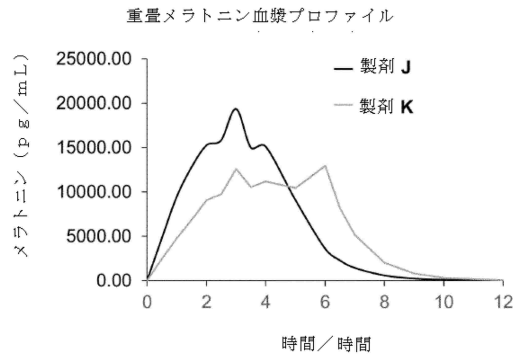
【図 6】



【図 7 A】



【図 7 B】



10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年5月14日(2024.5.14)

【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】

- a. トリヨードチロニン、またはその薬学的に許容される塩と、
b. 全量0.1重量%～20重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMC-AS）及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と、
c. 80から99.9重量%までの量のポリエチレンオキシド（PEO）とを含む、組成物。

【請求項2】

トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩が、1から100μgの間、例えば、約2から70μgの間、例えば、約5から50μgの間の量で存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩が、5から50μgの間、例えば、5～7μg、例えば、7～9μg、例えば、9～11μg、例えば、11～13μg、例えば、13～15μg、例えば、15～17μg、例えば、19～21μg、例えば、21～23μg、例えば、23～25μg、例えば、25～27μg、例えば、27～29μg、例えば、29～31μg、例えば、31～33μg、例えば、33～35μg、例えば、35～37μg、例えば、37～39μg、例えば、39～41μg、例えば、41～43μg、例えば、43～45μg、例えば、45～47μg、例えば、47～50μgの量で存在する、請求項1～2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項4】

前記トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩が、放射性標識されたものである、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

前記HPMC-ASが、約1%～20%、例えば、約2%～20%、例えば、約5%～15%、例えば、約6%～14%、例えば、約7%～13%、例えば、約8%～12%、例えば、約9%～11%、例えば、約10%の量で存在する、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

前記組成物が、HPMCを含まない、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、約1%～20%、例えば、約2%～20%、例えば、約5%～15%、例えば、約6%～14%、例えば、約7%～13%、例えば、約8%～12%、例えば、約9%～11%、例えば、約10%の量で存在する、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

前記組成物が、HPMC-ASを含まない、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

HPMC-AS及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースが、合计量約1%～20%、例えば、約2%～20%、例えば、約5%～15%、例えば、約6%～14%、例えば、約7%～13%、例えば、約8%～12%、例えば、約9%～11%、例えば、約10%で存在する、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記 PEO が、10 kDa から 2000 kDa の間、例えば、50 kDa ～ 1000 kDa、例えば、100 kDa ～ 500 kDa、例えば、150 kDa ～ 300 kDa の平均分子量を有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記 PEO が、約 80 % ～ 99 %、例えば、約 85 % ～ 95 %、例えば、約 88 % ～ 92 %、例えば、約 90 % の量で存在する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記 PEO が、約 85 % ～ 95 %、例えば、85 % ～ 86 %、例えば、86 % ～ 87 %、例えば、87 % ～ 88 %、例えば、88 % ～ 89 %、例えば、89 % ～ 90 %、例えば、90 % ～ 91 %、例えば、91 % ～ 92 %、例えば、92 % ～ 93 %、例えば、93 % ～ 94 %、例えば、94 % ～ 95 % の量で存在する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 13】

前記成分 a)、b)、及び c) が、単一のマトリックス中にある、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

PEO と HPMC 及び／または HPMC-A S の全量との重量比が、約 8 : 2 から約 9 : 0.1 の間である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記組成物が、前記ヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩、前記 HPMC 及び／または HPMC-A S、ならびに PEO の均一な分散物である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 16】

前記均一な分散物が、溶融分散物から調製される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記組成物が、錠剤に圧縮される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記組成物が、水を容易に浸透させない、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 19】

イオン性、非イオン性、水不溶性ポリマー、及び水溶性ポリマーからなる群から各々独立して選択される 1 つ以上のさらなるポリマーをさらに含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記 1 つ以上のさらなるポリマーが、多糖類、ポリアクリレート及びポリシロキサンならびにそれらの誘導体からなる群から各々独立して選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記 1 つ以上のさらなるポリマーが、ポリエチレンオキシドグルコマンナン、ガラクトン、グルカン、ポリガラクトツロン酸、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリキシラン、ポリガラクトマンナン、ラノガラクトツロナン、ポリキシログリカン、アラビノガラクトン、デンプン、アルギン酸塩、キサンタンガム、カラギーナン、寒天、デキストラン、ペクチン、セルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルブチラール、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セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースステアレート、カルボキシメチルセルロース、カルボマー、ポリアクリル酸、ポリ(メチルアクリル)酸、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシ吉草酸塩、ポリヒドロキシフェニル吉草酸塩、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリアクリルアミド、及びそれらの誘導体またはコポリマーからなる群から各々独立して選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

50

【請求項 2 2】

1 つ以上の追加の賦形剤をさらに含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記 1 つ以上の追加の賦形剤が、結合剤、充填剤、滑沢剤、放出制御賦形剤、安定化剤、抗酸化剤、及び防腐剤からなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

滑沢剤を含まない、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

医薬製剤である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 2 6】

前記組成物が、経口利用可能な固形剤形などの固形剤形である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記組成物が、錠剤、ミニタブレット及びマイクロタブレットからなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

モノリシック錠剤である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

モノリシック円筒形錠剤である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 3 0】

前記組成物が、全重量 50 ～ 800 mg、例えば、50 ～ 250 mg、例えば、100 ～ 200 mg、例えば、150 mg の錠剤である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記錠剤が、100 から 200 の間、例えば、130 ～ 170、例えば、140 ～ 160、例えば、150 の容積／重量比を有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記円筒形錠剤が、2 ～ 4 mm、例えば、3 mm の一方の寸法、及び 6 ～ 10 mm、例えば、8 mm の別の寸法を有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 3 3】

コーティングをさらに含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記コーティングの材料が、1 つ以上のポリマーを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記コーティング前記 1 つ以上のポリマーが、アクリレート、セルロース、及びそれらの誘導体からなる群から選択される 1 つ以上である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 3 6】

単一単位経口剤形である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 7】

複数単位経口剤形である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記組成物が、外側コーティングをさらに含むハードシェルカプセルなどのハードシェルカプセルなどのカプセル内に収容される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記投与単位が、被覆または非被覆錠剤、被覆または非被覆ミニタブレット、被覆または非被覆マイクロタブレット、及び被覆又は非被覆球体からなる群から選択される、先行

50

請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 40】

持続放出組成物である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 41】

医薬組成物に含まれる、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 42】

a. i) PEO、ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／または HPMC-A S、及び iii) トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩を含む溶融均一分散物を調製するステップと、

b. 前記溶融物を冷却して、固体組成物を得ることと、を含む、組成物を製造する方法。

10

【請求項 43】

a. トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩、HPMC 及び／または HPMC-A S ならびに PEO の粉末を混合するステップと、

b. 前記混合物を圧縮して、マトリックス中の成分の均一分散を得るステップと、を含む、組成物を製造する方法。

【請求項 44】

前記組成物を固体組成物に圧縮するステップをさらに含む、請求項 42～43 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】

前記組成物を錠剤に圧縮するステップをさらに含む、請求項 42～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 46】

前記組成物、前記 PEO、前記 HPMC 及び／または HPMC-A S ならびに前記トリヨードチロニンまたはその薬学的に許容される塩が、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載されるとおりである、請求項 42～45 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 47】

ホルモンまたは内分泌シグナル伝達の調節を必要とする個体において前記調節を行う方法における使用のための、請求項 1～41 及び 70 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 48】

前記ホルモンまたは内分泌シグナル伝達の自然のレベルが、24 時間の間に周期変動する、請求項 47 に記載の組成物または医薬組成物。

30

【請求項 49】

前記ホルモンまたは内分泌シグナル伝達の自然のレベルが、午前 12 時から午前 7 時の間に増加または減少する、請求項 47～48 のいずれか 1 項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 50】

薬剤として使用するための、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 51】

甲状腺機能低下症の処置における使用のための、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 52】

骨損傷、軟骨損傷の処置及び／または脳卒中の処置における使用のための、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 53】

低レベルの甲状腺ホルモンを示す全般的ながん患者における甲状腺機能低下症の処置における使用のための、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 54】

前記甲状腺機能低下症が、薬物誘発性甲状腺機能低下症である、請求項 51 または 53 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 55】

50

前記甲状腺機能低下症が、自己免疫疾患、放射線処置、他の薬剤での処置、甲状腺の一部または全ての外科的除去、先天性疾患及び妊娠からなる群から選択される1つ以上に起因する、請求項51または53～54のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項56】

甲状腺機能低下症の処置の副作用の低減及び／または予防における使用のための、請求項1～41のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項57】

前記副作用が、心血管疾患、高血圧、ミネラル代謝合併症、うつ病、呼吸困難、頭痛、振戦、緊張感または過敏性、筋力低下、食欲増加、下痢、月経不順、体重減少、熱感、発疹及び睡眠障害からなる群から選択される、請求項56に記載の使用のための組成物。

10

【請求項58】

前記組成物が、甲状腺機能低下症の処置の1つ以上の副作用に罹患している患者に投与される、請求項51～57のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項59】

前記組成物が、甲状腺機能低下症の処置に起因する1つ以上の副作用に罹患している患者に投与される、請求項51～58のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項60】

前記組成物が、18hから00hの間、例えば、20hから22hの間、例えば、21hに投与される、請求項51～59のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項61】

前記組成物が、夕食中、または夕食後、例えば、夕食後3時間以内、例えば、夕食後2時間以内、例えば、夕食後1時間以内、例えば、夕食後30分以内に投与される、請求項51～60のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

20

【請求項62】

前記組成物が、主要睡眠エピソードの前、例えば、主要睡眠エピソード前3時間以内、例えば、主要睡眠エピソード前2時間以内、例えば、主要睡眠エピソード前1時間以内、例えば、主要睡眠エピソード前30分以内に投与される、請求項51～61のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項63】

前記組成物が、1日1回投与される、請求項51～62のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

30

【請求項64】

前記組成物が、空腹時に投与される、請求項51～63のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項65】

前記組成物が、即時放出製剤として投与される等量のトリヨードチロニンと比較して、トリヨードチロニンの T_{max} の増加をもたらす、請求項51～64のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項66】

トリヨードチロニンの T_{max} が、即時放出製剤として投与される等量のトリヨードチロニンと比較して、少なくとも約1時間、例えば、少なくとも約2時間、例えば、少なくとも約3時間、例えば、少なくとも約4時間増加する、請求項51～65のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

40

【請求項67】

前記組成物が、150から400ng/dLの間、例えば、200から350ng/dLの間のトリヨードチロニンの C_{max} をもたらす、請求項51～66のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項68】

薬剤の製造における、請求項1～41のいずれか1項に記載の組成物の使用。

【請求項69】

50

甲状腺機能低下症の処置のための薬剤の製造における、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【請求項 70】

甲状腺機能低下症の処置の副作用の低減及び／または予防のための薬剤の製造における、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【請求項 71】

疾患を処置する方法であって、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 72】

甲状腺機能低下症を処置する方法であって、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 73】

甲状腺機能低下症の処置の副作用を処置、低減または予防する方法であって、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 74】

a) 対象における甲状腺ホルモンレベルを測定するステップと、b) a) で測定されたレベルを参照値と比較するステップと、c) ステップ a) で測定された甲状腺ホルモンレベルに従って、トリヨードチロニンの好適な用量を含む先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物を選択するステップとをさらに含む、請求項 71～73 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/060373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20

ADD.

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE HCAPLUS [Online] 26 January 1985 (1985-01-26), "Pharmaceuticals for oral cavities", XP002809618, retrieved from STN Database accession no. 1985:32274 the whole document	1-98
X	GERGELY V ET AL: "Anti-haemorrhoidal suppositories - comprise polyoxyethylene base, oxy:tetracycline, doxycycline, hydrocortisone and lidocaine or panthenol", WPI / THOMSON, 30 August 1993 (1993-08-30), XP002424514, the whole document	1-98

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

3 July 2023

Date of mailing of the international search report

13/07/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, Sophie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/060373

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 00/42959 A1 (PLACE VIRGIL A [US]) 27 July 2000 (2000-07-27) example 1 claims -----	1-98
X	WO 2021/146016 A1 (KASHIV SPECIALTY PHARMACEUTICALS LLC [US]) 22 July 2021 (2021-07-22) page 47 - page 50; example 1 -----	1-98
X	WO 2010/018408 A2 (BIOVAIL LAB INTERNAT BARBADOS [BB]; DUFFIELD ANDREW JOHN [GB] ET AL.) 18 February 2010 (2010-02-18) page 199 - page 200; example 5B page 204 - page 205; example 10 claims -----	65-98

5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					International application No	
Information on patent family members					PCT/EP2023/060373	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO 0042959	A1	27-07-2000	AU	2623600 A	07-08-2000	
			CA	2359582 A1	27-07-2000	
			EP	1162929 A1	19-12-2001	
			US	6284262 B1	04-09-2001	
			WO	0042959 A1	27-07-2000	

WO 2021146016	A1	22-07-2021	CA	3164402 A1	22-07-2021	
			CN	115175663 A	11-10-2022	
			EP	4090313 A1	23-11-2022	
			JP	2023509754 A	09-03-2023	
			US	2023023032 A1	26-01-2023	
WO	2021146016 A1	22-07-2021				

WO 2010018408	A2	18-02-2010	GB	2462611 A	17-02-2010	
			US	2010055133 A1	04-03-2010	
			US	2014242063 A1	28-08-2014	
			WO	2010018408 A2	18-02-2010	

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU, AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG, ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,P H,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US, UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
(72)発明者	グプタ, サhil	
	ドイツ国, 6 5 5 1 0 イトシュタイン, イム フォルスト 1 1	
(72)発明者	バーシャローム, ダニエル	
	デンマーク国, 5 0 0 0 オーゼンセ シー, オスターブロ 5 7	
F ターム (参考)	4C076 AA37 AA38 BB01 CC29 EE23 EE33 FF04 FF31	
	4C206 AA01 AA02 FA51 KA17 MA03 MA05 MA55 NA12 ZC02 ZC06	