

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-505781
(P2025-505781A)

(43)公表日 令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	9/24 (2006.01)	A 6 1 K	9/24		
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38		
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全16頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-548470(P2024-548470)				
(86)(22)出願日	令和5年2月15日(2023.2.15)				
(85)翻訳文提出日	令和6年10月2日(2024.10.2)				
(86)国際出願番号	PCT/US2023/013139				
(87)国際公開番号	WO2023/158694				
(87)国際公開日	令和5年8月24日(2023.8.24)				
(31)優先権主張番号	63/310,677				
(32)優先日	令和4年2月16日(2022.2.16)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,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,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV				
	最終頁に続く				
(71)出願人	517298817 シンギュレイト・セラピューティクス・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー Cingulate Therapeutics LLC アメリカ合衆国 6 6 2 0 5 カンザス州カンザス・シティ、ウエスト・フォーティセブンス・プレイス 1 9 0 1				
(74)代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦				
(74)代理人	100156144 弁理士 落合 康				
(72)発明者	ブラムス , マシュー アメリカ合衆国 6 6 2 0 5 カンザス州カ				
	最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 三峰性の精密時限放出型錠剤

(57)【要約】

三峰性放出プロファイルを送達する三峰性の精密時限放出型錠剤が提供される。錠剤は、侵食バリア層によって放出時間が制御される少なくとも3つの即時放出成分のブスピロンを含む。

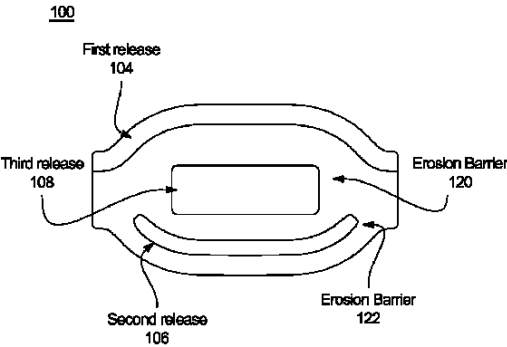


FIG. 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ブスピロンまたはその薬学的に許容される塩の経口投与のための三峰性の精密時限放出型錠剤であって、

(a)(i)錠剤中の総ブスピロンの約10%～約50%が患者への錠剤の経口投与後時間0で放出される第1の精密時限放出としての約15%w/w～約25%w/wのブスピロン、(ii)約1%w/w～約4%w/wのクロスカルメロースナトリウム、(iii)約65%w/w～約78%w/wの微結晶セルロース、(iv)約0.5%w/w～約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウム、(v)約2.0%w/w～約6%w/wのデンプングリコール酸ナトリウム；および(vi)約0.25%w/w～約0.75%w/wのコロイド状二酸化ケイ素、を含む第1放出成分；

10

(b)(i)錠剤中の総ブスピロンの約30%～約40%が患者への錠剤の経口投与から約3～約5時間後に放出される第2のパルスとして約15%w/w～約25%w/wのブスピロン、(ii)約1%w/w～約4%w/wのクロスカルメロースナトリウム、(iii)約65%w/w～約78%w/wの微結晶セルロース、(iv)約0.5%w/w～約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウム、(v)約2.0%w/w～約6%w/wのデンプングリコール酸ナトリウム；および(vi)約0.25%w/w～約0.75%w/wのコロイド状二酸化ケイ素、を含む第2放出成分；ならびに

(c)(i)錠剤中の総ブスピロンの約10%～約40%が患者への錠剤の経口投与から約6～約12時間後に放出される第3の精密時限放出としての約15%w/w～約25%w/wのブスピロン、(ii)約1%w/w～約4%w/wのクロスカルメロースナトリウム、(iii)約70%w/w～約80%w/wの微結晶セルロース、(iv)約0.5%w/w～約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウム、(v)約2.0%w/w～約6%w/wのデンプングリコール酸ナトリウム；および(vi)約0.25%w/w～約0.75%w/wのコロイド状二酸化ケイ素、を含む第3の放出成分；

20

ここで、錠剤が、第1放出成分が錠剤の表面および外側侵食バリア層上に配置され、第2放出成分が外側および内側侵食バリア層によって囲まれるように外側侵食バリア層と内側侵食バリア層との間に配置され、そして第3放出成分が錠剤の中心に配置されて内側侵食バリア層によって囲まれるように構造化されるものである、三峰性の精密時限放出型錠剤。

【請求項 2】

第1放出成分が錠剤中の総ブスピロンの約33%を放出する、請求項1に記載の錠剤。

30

【請求項 3】

第2放出成分が錠剤中の総ブスピロン約33%を放出する、請求項1に記載の錠剤。

【請求項 4】

第3放出成分が錠剤中の総ブスピロンの約33%を放出する、請求項1に記載の錠剤。

【請求項 5】

第2の精密時限放出部分の放出が患者への錠剤の経口投与から約3～約5時間後に開始される、請求項1に記載の錠剤。

【請求項 6】

第3の精密時限放出部分の放出が患者への錠剤の経口投与から約7～約9時間後に開始される、請求項1に記載の錠剤。

40

【請求項 7】

外側および内側侵食バリア層が、それぞれ、約35重量%～約45重量%のベヘン酸グリセリル、約15重量%～約25重量%のLH-21、約25重量%～約35重量%のLH-32、および約4重量%～約8重量%のヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項1に記載の錠剤。

【請求項 8】

外側および内側侵食バリア層が、それぞれ、約37.5重量%～約42.5重量%のベヘン酸グリセリル、約20重量%～約23重量%のLH-21、約27.5重量%～約32.5重量%のLH-32、および約5重量%～約7重量%のヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項1に記載の錠剤。

50

【請求項 9】

ヒドロキシプロピルセルロースがヒドロキシプロピルセルロース タイプ Lである、請求項7に記載の錠剤。

【請求項 10】

外側および内側侵食バリア層が、それぞれ、約1重量%以下のコロイド状二酸化ケイ素をさらに含む、請求項7に記載の錠剤。

【請求項 11】

第1放出成分が約600ミクロンの厚さであり、第2放出成分が約750ミクロンの厚さであり、そして第3放出成分が約2.03 mmの厚さで平面の半径端部を有する、請求項1に記載の錠剤。

10

【請求項 12】

第3放出成分が第1放出成分と第2放出成分との間に配置される、請求項1に記載の錠剤。

【請求項 13】

錠剤の総ブスピロン用量が30 mgであり；

第1放出成分が、17.5% w/w ~ 23.0% w/wのブスピロン、および合計で77.0% w/w ~ 82.5% w/wのクロスカルメロースナトリウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、およびコロイド状二酸化ケイ素を含み；

第2放出成分が、17.5% w/w ~ 23.0% w/wのブスピロンおよび合計で77.0% w/w ~ 82.5% w/wのクロスカルメロースナトリウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、およびコロイド状二酸化ケイ素を含み；そして

20

第3放出成分が、17.5% w/w ~ 23.0% w/wのブスピロンおよび合計で77.0% w/w ~ 82.5% w/wのクロスカルメロースナトリウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、およびコロイド状二酸化ケイ素を含む、請求項1に記載の錠剤。

【請求項 14】

ブスピロンの治療期間を延長するための方法であって、

方法が、請求項1~13のいずれか一項に記載の錠剤を、それを必要とする患者に投与することを含み、

30

ブスピロンの治療期間が、患者への錠剤の経口投与後少なくとも14時間有効である、方法。

【請求項 15】

請求項1~13のいずれか一項に記載の錠剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、ブスピロンが一般に適応とされる障害、状態、または疾患の処置方法。

【請求項 16】

障害、状態、または疾患が全般性不安障害または不安関連障害である、請求項16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

40

【0001】

発明の背景

ブスピロンは、全般性不安障害(GAD)の処置のために1日3回まで投与される即時放出型剤形である。効能および患者のコンプライアンスの向上を達成するために、1日1回投与剤形が依然として強く求められている。ブスピロンの多回放出単回投与剤形を達成するための過去の努力は失敗に終わっている。ブスピロン、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、および選択的非セロトニン再取り込み阻害剤(SNRI)は、GADの処置のための唯一の第一選択薬である。現在、ブスピロンは4時間、6時間、8時間、または12時間の間隔で1日2~3回投与されるが、これは患者への大きな課題となっており、そのようなレジメンを遵守しないことで、最適以下の結果となる。

50

【 0 0 0 2 】

安全かつ効果的な治療反応を患者において1日中持続させる方法で、ブスピロンの多回放出を送達する、1日1回投与の単一経口剤形が依然として求められている。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 3 】

発明の概要

本明細書では、3つの放出プロファイルをもたらし三峰性の精密時限放出型錠剤が提供される。ある実施態様によると、錠剤は、最終錠剤内に3つの放出成分を含む。多数の放出成分を有する単一の錠剤を提供することにより、投与頻度が減少し、患者のコンプライアンスが向上し、活性医薬成分(API；例えば、抗不安薬または不安軽減薬)の正確な血液レベルが長期間にわたって精密に達成される。さらなる利点には、効能の向上が含まれる。

10

【 0 0 0 4 】

本明細書に開示される三峰性の精密時限放出型錠剤は、所望の薬理学的反応を達成するために、第1放出成分を介して、まず薬学的に精密な量のブスピロンを患者に提供し、そして第2および第3放出成分を介して残りの所定量のブスピロンを送達し、単一の即時放出薬物製剤から予想される時間を超える期間にわたって有効な治療薬理学的活性を維持する。

【 0 0 0 5 】

ある実施態様によると、錠剤は、3つの放出成分を含む、ブスピロンまたはその薬学的に許容される塩の経口投与用の三峰性の精密時限放出型錠剤を提供する。

20

【 0 0 0 6 】

ある実施態様において、第1放出成分は、(i)錠剤中の総ブスピロンの約10%～約50%が患者への錠剤の経口投与後時間0に放出される第1の精密時限放出として約15%w/w～約25%w/wのブスピロン、(ii)約1%w/w～約5%w/wのクロスカルメロースナトリウム、(iii)約65%w/w～約78%w/wの微結晶セルロース、(iv)約0.5%w/w～約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウム、(v)約2.0%w/w～約6%w/wのデンプングリコール酸ナトリウム；および(vi)約0.25%w/w～約0.75%w/wのコロイド状二酸化ケイ素を含む。

【 0 0 0 7 】

ある実施態様において、第2放出成分は、(i)錠剤中の総ブスピロンの約30%～約40%が患者への錠剤の経口投与から約3～約5時間後に放出される第2の精密時限放出として約15%w/w～約25%w/wのブスピロン、(ii)約1%w/w～約4%w/wのクロスカルメロースナトリウム、(iii)約65%w/w～約78%w/wの微結晶セルロース、(iv)約0.5%w/w～約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウム、(v)約2.0%w/w～約6%w/wのデンプングリコール酸ナトリウム；および(vi)約0.25%w/w～約0.75%w/wのコロイド状二酸化ケイ素を含む。

30

【 0 0 0 8 】

ある実施態様において、第3放出成分は、(i)錠剤中の総ブスピロンの約10%～約40%が患者への錠剤の経口投与から約6～約12時間後に放出される第3の精密時限放出として約15%w/w～約25%w/wのブスピロン、(ii)約1%w/w～約4%w/wのクロスカルメロースナトリウム、(iii)約65%w/w～約78%w/wの微結晶セルロース、(iv)約0.5%w/w～約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウム、(v)約2.0%w/w～約6%w/wのデンプングリコール酸ナトリウム；および(vi)約0.25%～約0.75%のコロイド状二酸化ケイ素を含む。

40

【 0 0 0 9 】

ある実施態様によると、錠剤は、最終錠剤中のブスピロンの総投与量またはラベル表示が100%になるように、錠剤中の総ブスピロンの約10%～約50%のブスピロンの第1の精密時限放出をする第1放出成分；錠剤中の総ブスピロンの約30%～約40%のブスピロンの第2の精密時限放出をする第2放出成分；および錠剤中の総ブスピロンの約10%～約40%のブスピロンの第3の精密時限放出をする第3放出成分を含む。

50

【0010】

ある実施態様によると、錠剤は、第1放出成分が、錠剤の外表面および外側侵食バリア層上に配置され；第2放出成分が、外側と内側の侵食バリア層によって囲まれるように、外側侵食バリア層と内側侵食バリア層との間に配置され；そして第3放出成分が、錠剤の中心に配置されて内側侵食バリア層によって囲まれるように構造化される。いくつかの実施態様において、放出成分は実質的に図2と同様に配置される。

【0011】

錠剤の外表面に第1放出成分を配置することにより、プスピロンの第1の精密時限放出は患者への投与後約5分～約45分以内に放出され得る。いくつかの実施態様において、第1の精密時限放出は30分以内に90%完了する。第2および第3の放出成分を侵食バリア層で囲むことにより、プスピロンの第2および第3の精密時限放出は遅延放出になり得る。プスピロンの第2の精密時限放出の送達は、患者への錠剤の投与から約3～約5時間後まで遅らせることができる。プスピロンの第3の精密時限放出の送達は、患者への錠剤の経口投与から約6～約12時間後まで遅らせることができる。

【0012】

外側および内側侵食バリア層は、それぞれ、約30重量%～約50重量%のペヘン酸グリセリル、約40重量%～約60重量%の2以上の品種の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、および約4重量%～約8重量%のヒドロキシプロピルセルロースを含む。2以上の品種のL-HPCは、LH-21およびLH-32であり得る。

【0013】

本明細書に記載の錠剤は、様々な障害、状態、および疾患を処置または予防するために、1日1回、薬学的に有効な量で患者に経口投与される。ある実施態様によると、少なくとも1つの不安軽減薬の投与は、現在または将来において、不安軽減薬が一般に適応とされるあらゆる障害、状態、または疾患を処置するために実施され得る。そのような障害、状態、および疾患は、例えば、全般性不安障害を含む。

【0014】

本発明に記載の錠剤は、プスピロンの治療持続期間を1日中提供するための有効な方法であり得て、安全性および忍容性についての説得力のある利点を提供し得る。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1A】図1Aは、本明細書に開示される三峰性の精密時限放出錠剤の一実施態様の平面図である。

【0016】

【図1B】図1Bは、本明細書に開示される三峰性の精密時限放出錠剤の一実施態様の透視図である。

【0017】

【図2】図2は、本明細書に開示される三峰性の精密時限放出錠剤の一実施態様の断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるとき、単数表現およびその類似の表現は文脈上明らかにそうではないことが指示されない限り、複数の参照語を含む。

【0019】

「活性成分」および「薬理学的活性成分」は、本明細書において、所望の薬理学的効果を誘導する化学物質または化合物を指すために使用される。

【0020】

本明細書で使用される「不安軽減薬」は、不安を軽減するために投与されるあらゆる活性医薬成分を指す。不安軽減薬は、また、不安関連障害および関連する心理的もしくは身体的症状を処置する「抗不安薬」を指し得る。いくつかの実施態様において、抗不安薬は

10

20

30

40

50

ベンゾジアゼピン、ブスピロン、メプロバメート、およびヒドロキシジンを含み得るが、これらに限定されない。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用される「ブスピロン」は、8-[4-[4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル]ブチル]-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオンを指す。ブスピロンは、また、ブスピロン塩酸塩などの、すべてのその薬学的に許容される塩、代謝物およびプロドラッグを含む。当該塩酸塩は、白色結晶水溶性化合物である。ブスピロンは、BUSPAR(登録商標)およびNAMANSPIN(登録商標)の商品名で販売されている。

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用される「1日」は、16~24時間を指す。いくつかの実施態様において、1日は18~24時間であり得る。いくつかの実施態様において、1日は24時間であり得る。

10

【 0 0 2 3 】

本明細書で提供される薬剤の「有効量」または「薬学的に有効な量」は、所望の治療効果を提供するために十分な量の活性成分を指すことを意味する。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用される「精密時限」は、即時放出または遅延型即時放出としての成分の放出を指す。いくつかの実施態様において、「放出」という用語は、患者への経口投与に関し、ここで、経口投与時が時間0である。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用される「放出成分」または「成分」は、API、例えばブスピロン、および非活性添加物を含む錠剤の要素を指す。各放出成分は、侵食バリアによって分離される。いくつかの実施態様において、第1および第2放出成分は層である。いくつかの実施態様において、第3放出成分は、内側侵食バリアと接触する1つの「外側」表面を有するコアである。

20

【 0 0 2 6 】

何よりもまず、「第1」、「第2」、「第3」、「最上」、「最下」、「上」、「下」などの用語は、明確にする目的および1つの要素または対象を別の要素または対象から区別する目的で適用されることに留意されたい。そのような用語、特に「最上」、「最下」、「上」および「下」は、相対的であり、そして対象(例えば、錠剤)の向きに依存し、その向きは本明細書で提供される図に示されている同じ対象の向きと同じであってよく、または異なっていてよい。

30

【 0 0 2 7 】

図1Aおよび1Bは、錠剤100の実施態様の平面部および透視図をそれぞれ提供する。図1Aは、丸い両凸錠剤を示す。図1Bに示されているとおり、錠剤(100)は、錠剤(100)の中心の周りに円筒形の中央バンド部(102)または「ベリーバンド(belly bend)」を含む。錠剤(100)の図1Bにおいて、それぞれ左および右を向いている最上部(101)および最下部(103)は、複数の半径を有する凸部として示されており、錠剤(100)に対照的な外観を与えている。それぞれの凸部は同じ特徴を有するため、特に断らない限り、一方の凸部の構造に関するあらゆる言及は、他方の凸部に関する言及とみなされ得る。凸部の各端部は、バンド部(102)から凸部の平面に向かって湾曲している。図1Bに示されているとおり、「ブレンドランド(blended land)」として特定される第1放出成分(104)の部分は、カップとベリーバンドとの間の平面部である。ブレンドランドの大きさは、錠剤の構造的完全性に役立つ。適切な大きさの「ランド」がないと、侵食バリア層全体にわたる圧縮力が不均一になり、圧縮後の緩和力によって剥離/割れが生じ得て、放出タイミングに影響を与え得る。

40

【 0 0 2 8 】

錠剤(100)の直径は約9.00 mm~約13.00 mm、または約10.00 mm~約12.00 mmであり得る。ある実施態様において、図1Aおよび1Bに示されているとおり、直径は11.00 mmである。

50

【 0 0 2 9 】

錠剤(100)の全体的な厚さを定める、それぞれの凸部の中心(すなわち、錠剤の最上部(101)および最下部(103)のピーク点AおよびB)間の距離は、約5.00 mm～約8.00 mm、または約6.00 mm～約7.00 mmである。ある実施態様において、図1Bに示されているとおり、ピーク点AとBとの間の距離は、約6.30 mmである。中央バンド(102)の幅は、ピーク点AとBとの間の距離の約40%～約60%、または約45%～約55%、または約50%であり得る。ある実施態様において、図1Bに示されているとおり、中央バンド(102)の幅はピーク点AとBとの間の距離の50%、または3.15 mmである。

【 0 0 3 0 】

図2に示されているとおり、錠剤(100)は、侵食バリア層(外側侵食バリア層(120)および内側侵食バリア層(122))によって分離されている3つの放出成分(104)、(106)、および(108)をそれぞれ含み得る。それら3つの放出成分は、錠剤(100)中で互いに分離してかつ離れて配置される；例えば、錠剤内の特定かつ制御された位置に配置される。図2に示されているとおり、プスピロンの第1の精密時限放出を含む第1放出成分(104)は、錠剤(100)の外側、または最上部(101)に配置される。第1放出成分(104)のすぐ下のユニットは外側侵食バリア層(120)である。プスピロンの第2の精密時限放出を含む第2放出成分(106)は、第2放出成分(106)が外側および内側侵食バリア層によって完全に囲まれるように外側侵食バリア層(120)と内側侵食バリア層(122)との間に配置される。プスピロンの第3の精密時限放出を含む第3の放出成分(108)は、錠剤の中心またはコアに配置される。内側侵食バリア層(122)は、第3の放出成分(108)を完全に囲んでいる。図2に示されているとおり、その放出成分は第1放出成分と第3放出成分との間に配置される。

【 0 0 3 1 】

第1放出成分(104)は、患者への錠剤(100)の経口投与の直後にプスピロンの第1の精密時限放出部分を放出するために設計されている(すなわち、即時放出またはIR)。IRは、患者への錠剤の経口投与後約5分～約45分以内に、または患者への錠剤の経口投与後約20分～約30分以内に、実質的に完了し得る。ある実施態様において、IRは、患者への錠剤の経口投与後30分以内に実質的に完了する。この文脈において、「実質的に完了する」は、第1精密時限放出の90%を下回らない放出を意味し得る。

【 0 0 3 2 】

第2および第3の放出成分(106)および(108)は、それぞれ、プスピロンの第2および第3の精密時限放出を遅延放出するために設計されている。第2および第3の放出は、第1放出成分に対して遅延するが、各層は30分以内に全体が完全に放出される。その遅延放出は、侵食バリア層および錠剤内の第2および第3の放出成分の配置によって達成される。

【 0 0 3 3 】

第1放出成分(104)は、プスピロンの第1の精密時限放出を即時放出するために設計されているので、第1放出成分(104)は錠剤の外表面(100)、例えば、最上部(101)に位置する。その結果、第1放出成分(104)はすぐに利用でき、患者への投与直後に溶解し、それによりプスピロンの第1の精密時限放出部分を放出する。第1放出成分の最下面は、外側侵食バリア層(120)によって境されている。

【 0 0 3 4 】

第1放出成分は約549～600ミクロンの厚さであり、外側の錠剤表面(101)の輪郭に従って錠剤(100)の最上面全体を覆う。

【 0 0 3 5 】

ある実施態様によると、第1放出成分(104)は、錠剤中の総プスピロンの約10%～約50%、または約30%～約40%、または約33%を放出する。

【 0 0 3 6 】

第2放出成分(106)は遅延型即時放出であり、患者への錠剤の経口投与から約3時間～約6時間後に開始するプスピロンの第2の精密時限放出部分の放出のために設計されている。ある実施態様において、プスピロンの第2の精密時限放出部分の放出は、患者への錠

剤の経口投与から約3～約5時間後に開始する。ある実施態様において、ブスピロンの第2の精密時限放出部分の放出は、患者への錠剤の経口投与から約3.5～約4.5時間後に開始する。ある実施態様において、ブスピロンの第2の精密時限放出部分の放出は、患者への錠剤の投与から約4時間後に開始する。第2放出成分は、約549～750ミクロンの厚さであり得る。

【0037】

特定の実施態様によると、第2の精密時限放出は、錠剤中の総ブスピロンの約25%～約45%、または約30%～約40%である。ある実施態様において、第2の精密時限放出は、錠剤中の総ブスピロンの約33%である。

【0038】

10

第3放出成分(108)は、ブスピロンの第3の精密時限放出を含む、遅延型即時放出であり、錠剤の中心に配置され得る。第3放出成分は、厚さ約1.97～2.03 mm x 直径4.95～5.05 mmであり、平面の半径端部を有する。

【0039】

ある実施態様によると、第3放出成分(108)は、患者への錠剤の経口投与から約6時間～約12時間後まで放出が遅延する、ブスピロンの第3の精密時限放出を含む。別の実施態様によると、ブスピロンの第3の精密時限放出部分の放出は、患者への錠剤の経口投与から約6時間～約9時間後に開始する。別の実施態様によると、ブスピロンの第3の精密時限放出部分の放出は、患者への錠剤の経口投与から約7時間～約8時間後に開始する。別の実施態様によると、ブスピロンの第3の精密時限放出部分の放出は、患者への錠剤の経口投与から約8時間後まで遅延する。ブスピロンの第3の精密時限放出は、遅延型即時放出精密時限放出であり得る。

20

【0040】

ある実施態様によると、第3の精密時限放出は、錠剤(100)中の総ブスピロンの約10%～約40%、または約25%～約35%、または約30%～約35%である。別の実施態様によると、ブスピロンの第3の精密時限放出は錠剤中の総ブスピロンの約33%であり得る。

【0041】

「侵食バリア層」と総称される、外側および内側侵食バリア層(120)および(122)は、同じ組成を有し得る。外側侵食バリア層(120)および内側侵食バリア層(122)は図2において別々の構造として示されているが、当該侵食バリア層が同じ組成を有する実施態様では、完成した錠剤において侵食バリア層の間に明確な物理的境界または区別がないことがあり得る。

30

【0042】

外側および内側侵食バリア層は、それぞれベヘン酸グリセリル、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)とヒドロキシプロピルセルロースの混合を含み得る。L-HPCは、水に不溶性であり、ヒドロキシプロピル基によって最小限の範囲で置換されているグルコース骨格を含む。この化学的性質はL-HPCの溶解を防ぐが、水の存在下では膨張する。特定の実施態様において、侵食バリア層は、LH-21およびLH-32などの、2以上のグレードのL-HPCを含み得る。LH-21は中程度の線維状であり、45 μmの平均粒子径を有する。LH-21は、約120,000の分子量および約11%のヒドロキシプロピル含有量を有する。LH-32は、微粒子化されており、平均粒子径は20 μmである。LH-32は、115,000の分子量および8%のヒドロキシプロピルセルロース含有量を有する。

40

【0043】

ある実施態様において、外側および内側侵食バリア層は、それぞれ、約30重量%～約50重量%のベヘン酸グリセリル、35重量%～約45重量%のベヘン酸グリセリルまたは約37.5重量%～約42.5重量%のベヘン酸グリセリルを含む。ある実施態様において、ベヘン酸グリセリルは、COMPRITOL(登録商標) ATO 888であり得る。

【0044】

外側および内側侵食バリア層は、それぞれ、合計約40重量%～約60重量%、または約45重量%～約55重量%または約47.5重量%～約52.5重量%の、2以上のグレードのL-

50

HPCを含み得る。ある実施態様において、外側および内側侵食バリア層は、それぞれ、約15重量%～約25重量%のLH-21などの第1品種のL-HPC、および約25重量%～約35重量%のLH-32などの第2品種のL-HPC；約20重量%～約23重量%のLH-21および約27.5重量%～約32.5重量%のLH-32を含む。

【0045】

外側および内側侵食バリア層は、それぞれ、約4重量%～約8重量%のヒドロキシプロピルセルロースを含み得る。特定の実施態様において、外側および内側侵食バリア層は、約5重量%～約7重量%のヒドロキシプロピルセルロースを含み得る。特定の実施態様において、外側および内側侵食バリア層のヒドロキシプロピルセルロースは、ヒドロキシプロピルセルロース タイプ Lであり得る。

10

【0046】

侵食バリア層は、二酸化ケイ素、例えば、AEROSIL(登録商標) 200 Pharmaなどのコロイド状二酸化ケイ素を、さらに含み得る。特定の実施態様において、外側および内側侵食バリア層は、それぞれ、約1重量%以下のコロイド状二酸化ケイ素、約0.2重量%～0.8重量%のコロイド状二酸化ケイ素または約0.2重量%～0.6重量%のコロイド状二酸化ケイ素を含む。

【0047】

記載されている錠剤の精密時限放出プロファイルは、部分的には、外側および内側侵食バリア層の組成に起因する。侵食バリア層(EBL)は、ワックス状添加物、ジベヘン酸グリセリル、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)の種々の反復である3つの崩壊剤の混合物の組合せを含む。ジベヘン酸グリセリルは、非水可溶性であり、水との最小限の化学的相互作用を有する、不活性化化合物である。対照的に、L-HPCは、水可溶性であり、水と接触すると急速に膨張する。圧縮方法による製造のため、EBL中の粒子が密に詰められ、EBLマトリックスへの液体の浸透を制限する。表面の粒子が液体媒体と接触すると、それらは膨張し、表面が脆くなり、そして粒子が錠剤から脱落する。粒子の「新鮮な」層が露出するようになり、下層のAPI層が露出して放出されるまで、このプロセスが繰り返される。

20

【0048】

特定の実施態様において、三峰性の精密時限放出型錠剤は、約200～300 mg、約225～275 mg、約230～260 mg、または約235～245 mgの、外側侵食バリア層を含む。特定の実施態様において、精密時限放出型錠剤は、約100～150 mg、約115～135 mgまたは約120～130 mgの、内側侵食バリア層を含む。

30

【0049】

特定の実施態様において、外側侵食バリア層の厚さは、約574～888ミクロンである。

【0050】

特定の実施態様において、内側侵食バリア層の厚さは、約862～1071ミクロンである。

【0051】

第1放出成分および第3放出成分(104、108)間の距離は、約1,436～1,906ミクロンである。図2に示されているとおり、第1放出成分と第3放出成分(104、108)間の距離は、約1,567～1,932ミクロンである。

40

【0052】

同様に、第2および第3放出成分(106、108)間の距離は、約862～1071ミクロンである。図2に示されているとおり、第2放出成分と第3放出成分(106、108)間の距離は、約862～1071ミクロンである。

【0053】

特定の実施態様において、各放出成分は、薬用量の物質に加えて、添加物および希釈剤を含む。各放出成分中の添加物および希釈剤の量は、錠剤中のブスピロンの総量に依存する。例示的な添加物には、クロスカルメロースナトリウム、微結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれる。

50

【0054】

特定の実施態様において、第1放出成分は、約15%w/w～約25%w/wのブスピロンを含み得る。ある実施態様において、第1放出成分は、約75%w/w～約85%w/wの、クロスカルメロースナトリウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、およびコロイド状二酸化ケイ素を含む添加物を含み得る。

【0055】

特定の実施態様において、第2放出成分は、約15%w/w～約25%w/wのブスピロンを含み得る。ある実施態様において、第2放出成分は、約75%w/w～約85%w/wの、クロスカルメロースナトリウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、およびコロイド状二酸化ケイ素を含む添加物を含み得る。

10

【0056】

特定の実施態様において、第3放出成分は、約15%w/w～約25%w/wのブスピロンを含み得る。ある実施態様において、第3放出成分は、約75%w/w～約85%w/wの、クロスカルメロースナトリウム、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、およびコロイド状二酸化ケイ素を含む添加物を含み得る。

【0057】

本明細書に開示される錠剤は、少なくとも1つの不安軽減薬およびその塩の有効量の送達に適している。少なくとも1つの他の活性成分を錠剤内の単一の放出成分中で不安軽減薬と組み合わせよく、あるいは、錠剤内の1つ以上の放出成分が追加の活性成分を含んでよい。本発明の錠剤と共に使用される活性成分の塩は、商業的に入手され得るか、または、合成有機科学の当業者に公知の標準的手順を用いて調製できる。本明細書で提供される不安軽減薬は、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、または他の誘導体または活性代謝物の形態であり得る。特定の実施態様によると、不安軽減薬は、ブスピロンまたはその薬学的に許容される塩である。別の実施態様によると、不安軽減薬はブスピロン塩酸塩である。

20

【0058】

三峰性の精密時限放出型錠剤中に存在する任意成分には、追加の結合剤、滑沢剤、崩壊剤、安定化剤、界面活性剤、着色剤、コーティング剤、および希釈剤を含まれ得るが、これらに限定されない。適当な希釈剤には、リン酸二カルシウム二水和物、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、加水分解デンプン、二酸化ケイ素、酸化チタン、アルミナ、タルク、微結晶性セルロース、および粉糖が含まれるが、これらに限定されない。適当な結合剤材料には、デンプン(コーンスターチおよびアルファ化デンプンを含む)、ゼラチン、糖(スクロース、グルコース、デキストロース、ラクトースおよびソルビトールを含む)、ポリエチレングリコール、ワックス、天然および合成ガム(例えば、アカシア、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロース、およびVeegum)、ならびにポリメタクリレートおよびポリビニルピロリドンなどの合成ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。適当な滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、およびポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。適当な崩壊剤には、デンプン、クレ- (clay)、セルロース、アルギン、ガム、または架橋ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。適当な界面活性剤には、ナトリウム、カリウムおよびアンモニウムイオンなどのカチオンと結合している、カルボン酸イオン、スルホン酸イオンおよび硫酸イオンを含むもの；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムなどの長鎖アルキルスルホン酸塩およびアルキルアールスルホン酸塩；ビス-(2-エチルヘキシル)-スルホコハク酸ナトリウムなどのジアルキルスルホコハク酸ナトリウム；およびラウリル硫酸ナトリウムなどのアルキル硫酸塩が含まれるが、これらに限定されない。湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、および防腐剤などの無毒の補助物質もまた、錠剤中または個々の薬物含有放出成分中に含まれ得る。

30

40

【0059】

ある実施態様において、三峰性の精密時限放出型錠剤は、フィルムコーティング錠剤で

50

ある。適当なフィルムコーティングには、OPADRY(登録商標)II(Colorcon, Inc.、ハーレーズビル、PA)などの水性フィルムコーティングが含まれる。

【0060】

本明細書に記載の三峰性の精密時限精密時限放出型錠剤は、一般に不安軽減薬が適応とされる障害、状態または疾患の処置方法において、それを必要とする患者に三峰性の精密時限放出型錠剤を投与することにより、有用であり得る。ある実施態様において、障害、状態または疾患は、不安または不安関連障害である。

【0061】

本明細書に記載の三峰性の精密時限放出型錠剤は、ブスピロンの治療期間を延長するための方法において、それを必要とする患者に錠剤を投与することにより、有用であり得る。ブスピロンのバランスのとれた三峰性放出の結果、ブスピロンの治療期間は、患者への錠剤の経口投与後、12時間より長く、少なくとも14時間、最大で1日中有効である。

【0062】

本明細書に記載の三峰性の精密時限放出型錠剤は、一連の錠剤内錠剤(tablet-within-a-tablet)圧縮操作を通して製造され得る。例えば、第3放出成分を圧縮し、その後、内側侵食バリア層によって囲むか、または内側侵食バリア層で覆う。その後、第2放出成分を内側侵食バリア層の最上部で圧縮し、その後、外側侵食バリア層によって囲むか、または外側侵食バリア層で覆う。その後、第1放出成分を外側侵食バリア層の最上部で圧縮する。別の実施態様において、第3放出成分が第1放出成分と第2放出成分との間に配置されるように、第2放出成分を内側侵食バリア層の最下部で圧縮する。

【実施例】

【0063】

実施例1

図1A、図1Bおよび図2において示されているものなどの三峰性の精密時限放出型錠剤は、本明細書で提供されるような装置およびステップを用いて製造され得る。精密時限放出型錠剤は、合計30 mgのブスピロンを含み得る。三峰性の精密時限放出型錠剤の3つの放出成分は、以下の組成を有し得る：

10

20

30

40

50

【表 1】

放出層	成分	%(w/w)
第1放出層	ブスピロン	15%～25%
	クロスカルメロース ナトリウム	1%～4%
	微結晶セルロース	65%～78%
	ステアリン酸マグネシウム	0.5%～1.5%
	デンプングリコール酸ナトリウム	2.0%～6%
	コロイド状二酸化ケイ素	0.25%～0.75%
第2放出層	ブスピロン	15%～25%
	クロスカルメロース ナトリウム	1%～4%
	微結晶セルロース	65%～78%
	ステアリン酸マグネシウム	0.5%～1.5%
	デンプングリコール酸ナトリウム	2.0%～6%
	コロイド状二酸化ケイ素	0.25%～0.75%
第3放出層	ブスピロン	15%～25%
	クロスカルメロース ナトリウム	1%～4%
	微結晶セルロース	65%～78%
	ステアリン酸マグネシウム	0.5%～1.5%
	デンプングリコール酸ナトリウム	2.0%～6%
	コロイド状二酸化ケイ素	0.25%～0.75%

10

20

【0064】

第1放出成分は、錠剤中の総ブスピロン用量の約33%である、ブスピロンの第1の精密時限放出を含む。第2放出成分は、錠剤中の総ブスピロン用量の約33%である、ブスピロンの第2の精密時限放出を含む。第3放出成分は、錠剤中の総ブスピロン量の約33%である、ブスピロンの第3の精密時限放出を含む。

【0065】

ある実施態様において、三峰性の精密時限放出型錠剤の3つの放出成分のそれぞれは、以下の組成を有し得る：

30

【表 2】

IR層成分	機能	%(w/w)	mg/IR層
ブスピロン	活性成分	20.000	10.000
クロスカルメロースナトリウム	充填剤	2.000	1.000
微結晶セルロース	充填剤	72.500	36.250
ステアリン酸マグネシウム	流量調整剤	1.000	0.500
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	4.000	2.000
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.500	0.250
合計			50.000

40

【0066】

外側および内側侵食バリア層は、以下の組成を有する：

50

【 表 3 】

成分	パーセント(重量)
ベヘン酸グリセリル(COMPRITOL(登録商標) 888)	35%～45%
L-HPC LH-21	15%～25%
L-HPC LH-32	25%～35%
HPC タイプ L	4%～8%
コロイド状二酸化ケイ素(AEROSIL(登録商標) 200 Pharma)	≤1%

10

【 0 0 6 7 】

三峰性の精密時限放出型錠剤は、一般に図2に示されているとおりに構造化される。3つの放出成分は、錠剤内の特定かつ制御された位置に組み込まれる。第1放出成分は、錠剤の表面および外側侵食バリア層上に配置される。第2放出成分は、外側侵食バリア層と内側侵食バリア層との間に配置される。第3および最終放出成分は、錠剤の中心に配置され、そして内側侵食バリア層によって囲まれている。錠剤は、240 mgの外側侵食バリア層および125 mgの内側侵食バリア層を含む。

【 0 0 6 8 】

本発明を詳細に説明してきたが、本発明は、上に記載の実施態様に限定されるものではない。本発明の概念を逸脱することなく、変更することができる。

20

【 図 面 】

【 図 1 A 】

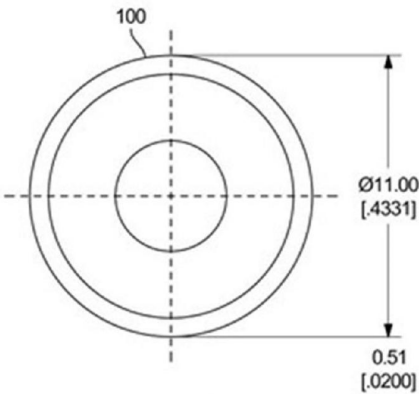


FIG. 1A

【 図 1 B 】

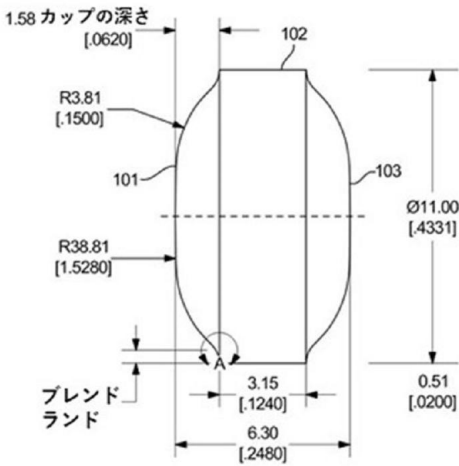


FIG. 1B

30

40

50

【 図 2 】

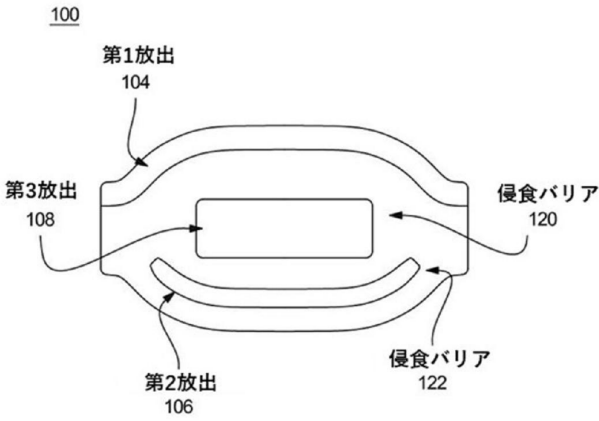


FIG. 2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/013139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - A61K 9/24; A61K 9/28; A61K 31/506 (2023.01) ADD. - A61P 25/22; A61K 47/38 (2023.01) CPC - INV. - A61K 9/209; A61P 25/22; A61K 31/506; A61K 9/2004 (2023.02) ADD. - A61K 47/38 (2023.02) 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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/0146991 A1 (CINGULATE THERAPEUTICS LLC) 14 May 2020 (14.05.2020) entire document	1-16
A	US 2009/0297597 A1 (LIVERSIDGE et al) 03 December 2009 (03.12.2009) entire document	1-16
A	US 2003/0194439 A1 (MIDHA et al) 16 October 2003 (16.10.2003) entire document	1-16
A	US 2014/0302141 A1 (OSMOTICA KERESKEDELMI ES SZOLGALTATO KFT et al) 09 October 2014 (09.10.2014) entire document	1-16
☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 28 March 2023		Date of mailing of the international search report APR 14 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

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 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,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,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,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 ンザス・シティ、ウエスト・フォーティセブンス・ブレイス 1 9 0 1、シンギュレイト・セラピューティクス・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内		
(72)発明者	ストローン , アーサー	
	アメリカ合衆国 6 6 2 0 5 カンザス州カンザス・シティ、ウエスト・フォーティセブンス・ブレイス 1 9 0 1、シンギュレイト・セラピューティクス・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内	
(72)発明者	シェイファー , シェイン	
	アメリカ合衆国 6 6 2 0 5 カンザス州カンザス・シティ、ウエスト・フォーティセブンス・ブレイス 1 9 0 1、シンギュレイト・セラピューティクス・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内	
F ターム (参考)	4C076 AA39 AA94 BB01 CC01 DD29 EE31 EE32 EE38 FF01 FF31 4C086 AA01 AA02 BC42 MA03 MA05 MA35 MA52 NA12 ZA02	