

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-535893

(P2022-535893A)

(43)公表日 令和4年8月10日(2022.8.10)

| (51)国際特許分類 | F I | テーマコード(参考) |
|-------------------------|---------------|------------|
| A 6 1 K 31/40 (2006.01) | A 6 1 K 31/40 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 P 25/24 (2006.01) | A 6 1 P 25/24 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 25/18 (2006.01) | A 6 1 P 25/18 | |
| A 6 1 K 9/20 (2006.01) | A 6 1 K 9/20 | |
| A 6 1 K 47/38 (2006.01) | A 6 1 K 47/38 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全218頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-572444(P2021-572444)
 (86)(22)出願日 令和2年6月4日(2020.6.4)
 (85)翻訳文提出日 令和4年2月7日(2022.2.7)
 (86)国際出願番号 PCT/US2020/036118
 (87)国際公開番号 WO2020/247627
 (87)国際公開日 令和2年12月10日(2020.12.10)
 (31)優先権主張番号 62/856,952
 (32)優先日 令和1年6月4日(2019.6.4)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/872,623
 (32)優先日 令和1年7月10日(2019.7.10)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/944,023

(71)出願人 500114922
 サノビオン ファーマシューティカルズ
 インク
 Sunovion Pharmaceu
 ticals Inc.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州
 01752、マールバロ、ウォーターフ
 ォードドライブ 84番地
 (74)代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74)代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74)代理人 100162695
 弁理士 釜平 双美
 (74)代理人 100156155

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 放出調節剤およびその使用

(57)【要約】

(R) - アミスルプリドおよび(S) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の不均等混合物の形態のアミスルプリドであって、(R) - アミスルプリドの量が(S) - アミスルプリドの量より多い、アミスルプリドを含む、固体経口剤形の放出調節組成物、ならびに様々な疾患および障害の治療に使用されるそれを含む医薬、ならびに投与レジメンを含むがそれらに限定されない、様々な疾患および障害を治療するためにそれを使用する方法を提供する。さらに、エナンチオマーのアミスルプリドの多形体を用いる製剤を提供する。

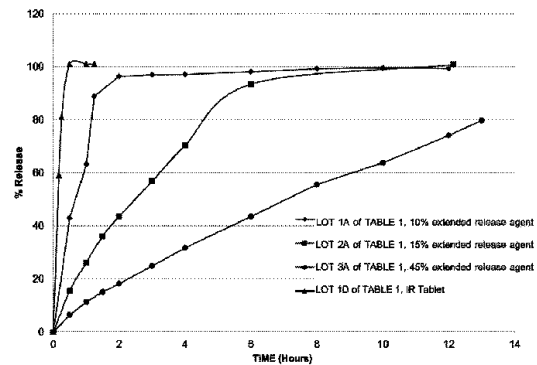


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離塩基の重量で 1 日当たり約 200 mg から約 400 mg のアミスルプリドを固体経口剤形として対象に投与することを含む、双極性鬱病を治療する方法であって、固体経口剤形が、

(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が遊離塩基の重量で約 85 : 15 である、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の不均等混合物の形態のアミスルプリド、ならびに

固体経口剤形の総重量に対して約 10 % から約 50 % の量の持続放出性薬剤を含み、ここで、投与により、12 ミリ秒 (ms) 未満である基準値に対する対象集団の平均の最大 QT 間隔延長を提供する、方法。

10

【請求項 2】

投与が 1 日 1 回である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

固体経口剤形が錠剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長が、投与後 12 時間の期間での基準値に対する集団の平均の最大 QTcF 間隔延長である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長が、11 ミリ秒 (ms) 未満である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長が、10 ミリ秒 (ms) 未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

遊離塩基の重量で 1 日当たり約 200 mg のアミスルプリドが投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長が、9 ミリ秒 (ms) 未満である、請求項 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

持続放出性薬剤が、マトリックス形成剤を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

マトリックス形成剤が、1 つまたは複数のセルロースエーテルを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

持続放出性薬剤が、固体経口剤形の総重量に対して約 20 % から約 40 % の量である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

持続放出性薬剤が、固体経口剤形の総重量に対して約 20 % から約 30 % の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 13】

D2 受容体占有率が表 38 および本明細書に実質的に記載されている陽電子放射断層撮影法 (PET) を使用して測定される場合、投与により、投与の約 27 時間後に、約 20 % から約 60 % の対象集団のドーパミン D2 受容体の平均占有率を提供する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

投与により、

a. 固体経口剤形と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物

50

により達成される集団の幾何平均 C_{max} の約 80% 未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均血漿 C_{max} 、および

b. 固体経口剤形と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後 0 から 24 時間の集団の幾何平均 $AUC(0-24)$ の約 80% 未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均 $AUC(0-24)$ を提供する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

即時放出組成物が、表 25 に実質的に記載されている、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

遊離塩基の重量で 1 日当たり約 200 mg から約 400 mg のアミスルプリドを錠剤として対象に投与することを含む、双極性鬱病を治療する方法であって、錠剤が、(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が遊離塩基の重量で約 85 : 15 である、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の不均等混合物の形態のアミスルプリド、ならびに

錠剤の総重量に対して約 10% から約 50% の量の持続放出性薬剤を含み、ここで、投与により、アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.4 ミリ秒 (ms) 未満である、基準値に対する対象集団の平均の最大 QT 間隔延長を提供する、方法。

【請求項 17】

投与が 1 日 1 回である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長が、投与後 12 時間の期間での基準値に対する集団の平均の最大 QTcF 間隔延長である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長が、アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.35 ミリ秒 (ms) 未満である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長が、アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.3 ミリ秒 (ms) 未満である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

持続放出性薬剤が、マトリックス形成剤を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 22】

マトリックス形成剤が、1 つまたは複数のセルロースエーテルを含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

持続放出性薬剤が、錠剤の総重量に対して約 20% から約 40% の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

D2 受容体占有率が、表 38 および本明細書に実質的に記載されている陽電子放射断層撮影法 (PET) を使用して測定される場合、投与により、投与の約 27 時間後に、約 20% から約 60% の対象集団のドーパミン D2 受容体の平均占有率を提供する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 25】

投与により、約 2 未満である集団のアミスルプリドの C_{max} / C_{min} 比を提供し、 C_{max} および C_{min} の値は投与後 9 時間以内に測定される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 26】

投与により、

a. 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物によ

10

20

30

40

50

り達成される集団の幾何平均 C_{max} の約 80% 未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均血漿 C_{max} 、および

b. 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後 0 から 24 時間の集団の幾何平均 $AUC (AUC_{0-24})$ の約 80% 未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均 AUC_{0-24} を提供する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 27】

即時放出組成物が、表 25 に実質的に記載されている、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

遊離塩基の重量で 1 日当たり約 200 mg から約 400 mg のアミスルプリドを、固体経口剤形として対象に投与することを含む、双極性鬱病を治療する方法であって、固体経口剤形が、

(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が遊離塩基の重量で約 85 : 15 である、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに

固体経口剤形の総重量に対して約 10% から約 50% の量の持続放出性薬剤を含み、ここで、投与により、

投与後 12 時間の期間にわたって 12 ミリ秒 (ms) 未満である基準値に対する対象集団の平均の最大 $QTcF$ 間隔延長、および

投与約 27 時間後に約 20% から約 60% の対象集団のドーパミン D_2 受容体の平均占有率を提供する、方法。

【請求項 29】

投与が 1 日 1 回である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

固体経口剤形が錠剤である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

D_2 受容体占有率が、表 38 および本明細書に実質的に記載されている陽電子放射断層撮影法 (PET) を使用して測定される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 32】

持続放出性薬剤が、マトリックス形成剤を含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 33】

マトリックス形成剤が、1 つまたは複数のセルロースエーテルを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

持続放出性薬剤が、固体経口剤形の総重量に対して約 20% から約 40% の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 35】

投与により、約 2 未満である集団のアミスルプリドの C_{max} / C_{min} 比を提供し、 C_{max} および C_{min} の値が、投与後 9 時間以内に測定される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 36】

投与により、

a. 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される集団の幾何平均 C_{max} の約 80% 未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均血漿 C_{max} 、および

b. 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後 0 から 24 時間の集団の幾何平均 $AUC (AUC_{0-24})$ の約 80% 未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均 AUC_{0-24}

10

20

30

40

50

を提供する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 37】

即時放出組成物が、表 25 に実質的に記載されている、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、
(R) - (+) アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに

1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、対象集団に投与した場合に、(a) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.45 ミリ秒 (ms) 未満；または (b) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.40 ミリ秒 (ms) 未満；または (c) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.35 ミリ秒 (ms) 未満；または (d) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.30 ミリ秒 (ms) 未満；または (e) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.25 ミリ秒 (ms) 未満；または (f) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.20 ミリ秒 (ms) 未満；または (g) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.15 ミリ秒 (ms) 未満；または (h) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.10 ミリ秒 (ms) 未満；または (i) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.05 ミリ秒 (ms) 未満または (j) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.02 ミリ秒 (ms) 未満の投与後 12 時間の期間での基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長を提供する、医薬組成物。

【請求項 39】

基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長が、基準値に対する集団の平均の最大 QTcF 間隔延長である、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で (a) 約 100 mg；または (b) 約 160 mg；または (c) 約 200 mg；または (d) 約 300 mg；または (e) 約 400 mg；または (f) 約 500 mg；または (g) 約 600 mg である、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、
(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態の 200 mg のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに
1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、対象集団に投与した場合に、(a) 約 10 ミリ秒未満 (ms)；または (b) 約 9 ミリ秒未満 (ms)；または (c) 約 8 ミリ秒未満 (ms)；または (d) 約 7 ミリ秒未満 (ms)；または (e) 約 6 ミリ秒未満 (ms)；または (f) 約 5 ミリ秒未満 (ms) の投与後 12 時間の期間での基準値に対する集団の平均最大 QTcF 間隔延長を提供する、医薬組成物。

【請求項 42】

基準値に対する集団の平均の最大 QTcF 間隔延長が、幾何平均 Cmax の基準値に対する集団の平均の最大 QTcF 間隔延長である、請求項 41 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、
(R) - (+) アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに

1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、対象集団に投与した場合に、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、(a) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約 75% 短い；または (b) 即時放

10

20

30

40

50

出組成物のものよりも少なくとも約 65% 短い；または (c) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約 60% 短い；または (d) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約 55% 短い；または (e) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約 50% 短い投与後 12 時間の期間での基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長を提供する、医薬組成物。

【請求項 44】

基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長が、基準値に対する集団の平均の最大 QT c F 間隔延長である、請求項 43 に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

即時放出組成物が、表 25 に実質的に記載されている、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、請求項 43 に記載の医薬組成物

10

【請求項 46】

(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で (a) 約 100 mg；または (b) 約 160 mg；または (c) 約 200 mg；または (d) 約 300 mg；または (e) 約 400 mg；または (f) 約 500 mg；または (g) または約 600 mg である、請求項 43 に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、

(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、
(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに
1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、医薬組成物が対象集団に投与される場合に、投与後約 27 時間で、

20

(a) 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるドーパミン D2 受容体占有率の少なくとも 85%；または
(b) 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるドーパミン D2 受容体占有率の少なくとも 90%；または
(c) 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるドーパミン D2 受容体占有率の少なくとも 95% である集団のドーパミン D2 受容体の平均占有率
を提供する、医薬組成物。

30

【請求項 48】

即時放出組成物が、表 25 に実質的に記載されている、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、請求項 47 に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で (a) 約 100 mg；または (b) 約 160 mg；または (c) 約 200 mg；または (d) 約 300 mg；または (e) 約 400 mg；または (f) 約 500 mg；または (g) または約 600 mg である、請求項 47 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 50】

固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、

(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、
(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに
1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、対象集団に投与した医薬組成物が、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、アミスルプリドの C_{min} と C_{max} との間の差を最小限に抑えるのに有効

50

であり、 C_{min} の値が、投与後約9時間以内に測定される、医薬組成物。

【請求項51】

(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で (a) 約100mg；または (b) 約160mg；または (c) 約200mg；または (d) 約300mg；または (e) 約400mg；または (f) 約500mg；または (g) または約600mgである、請求項50に記載の医薬組成物。

【請求項52】

固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、
(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、
(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに
1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、前記組成物が対象集団に投与される場合に、(a) 約2未満；または (b) 約1.9未満；または (c) 約1.8未満であるアミスルプリドの C_{max}/C_{min} 比を提供し、 C_{min} の値が投与後約9時間以内に測定される、医薬組成物。

10

【請求項53】

C_{max} および C_{min} の値が、集団の幾何平均値であり、値が投与後約9時間以内に測定される、請求項52に記載の医薬組成物。

【請求項54】

総量200mgのアミスルプリドを投与する固体経口剤形が、(a) 約350ng/mL未満；(b) 約300ng/mL未満；または (c) 約250ng/mL未満の集団の幾何平均血漿 C_{max} を提供する、請求項52に記載の医薬組成物。

20

【請求項55】

総量400mgのアミスルプリドを投与する固体経口剤形が、(a) 約500ng/mL未満；(b) 約475ng/mL未満；または (c) 約450ng/mL未満の集団の幾何平均血漿 C_{max} を提供する、請求項52に記載の医薬組成物。

【請求項56】

(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で (a) 約100mg；または (b) 約160mg；または (c) 約200mg；または (d) 約300mg；または (e) 約400mg；または (f) 約500mg；または (g) または約600mgである、請求項52に記載の医薬組成物。

30

【請求項57】

固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、
(R) - (+) アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに
持続放出性薬剤を含み、ここで、二段階インビトロ胃腸模擬溶出試験を使用して溶出性を試験した固体経口剤形が、

40

(a) 1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約100%未満のアミスルプリドを放出する；または

(b) 1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ75%未満のアミスルプリドを放出する；または

(c) 1時間後に約20%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約50%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約75%未満のアミスルプリドを放出する；または

(d) 1時間後に約20%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約

50

50%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約50%未満のアミスルプリドを放出する；または

(e) 1時間後に約30%以下のアミスルプリドを放出し、約3時間後に約30%から約75%のアミスルプリドを放出し、約12時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する；または

(f) 1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約100%未満のアミスルプリドを放出し、約10時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する；または

(g) 1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約100%未満のアミスルプリドを放出し、約8時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する；または

(h) 1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約75%未満のアミスルプリドを放出し、約10時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する；または

(i) 1時間後に約20%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約100%未満のアミスルプリドを放出し、約10時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する；または

(j) 1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約50%未満のアミスルプリドを放出し、約10時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する、医薬組成物

10

20

【請求項58】

二段階胃腸模擬溶出試験が、第一段階で、約2のpHを有する500mlの水性媒体を含み、1時間後に、第二段階のpHが6.8になるように400mlの水性バッファー媒体を添加し；二段階インビトロ胃腸模擬溶出試験の両方の段階における温度が、約37である、請求項57に記載の医薬組成物。

【請求項59】

二段階胃腸模擬溶出試験が、(a)米国薬局方(USP)第711章溶出試験の装置2；USP41-NF36一般章<711>溶出試験、および(b)日本薬局方(JP)一般試験<6.10>のうちの1以上に記載されているものに実質的に従ったパドル装置で実施される、請求項57に記載の医薬組成物。

30

【請求項60】

固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、(R)-(+) - アミスルプリドの量が(S)-(-) - アミスルプリドの量より多い、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリド不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含み、ここで、該固体経口剤形が、米国薬局方(USP)第711章溶出試験の装置2；USP41-NF36一般章<711>溶出試験に記載されているパドル装置で、表5に記載されている二段階インビトロ溶出試験を使用してその溶出性を試験された場合に、(a)図1Cにおけるロット3Cのプロファイル；または(b)図1Cにおけるロット2Cのプロファイル；または(c)図1Dにおける実施例7Aパート1もしくはパート2の試験に使用されるロット3Zのプロファイル；または(d)図1Dにおける実施例7A、パート1の摂食状態の試験に使用されるロット3Zのプロファイル；または(e)図1Dにおける実施例7BのMAD/PET試験に使用されるロット3Zのプロファイル；または(f)図1Dにおけるロット4Zのプロファイル；または(g)図1Dにおけるロット5Zのプロファイル；または(h)図1Dにおけるロット6Zのプロファイル；または(i)0から6時間の期間にわたる、図1Eにおけるロット7Cのプロファイル；または(j)0から6時間の期間にわたる、図1Eにおけるロット8Cのプロファイル；または(k)実施例7B、実施例7Aパート1の試験に使用されるロット3Zのプロファイル、または(l)図1Dにおける実施例7Aパート2の試験に使用されるロット

40

50

3 Z のプロファイルと実質的に同一の溶出プロファイルを有する、医薬組成物。

【請求項 6 1】

固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、

(R) - (+) アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに

持続放出性薬剤を含み、ここで、該医薬組成物が対象集団に投与される場合に、(a) 図 2 2 B におけるロット 4 Z のプロファイル；または (b) 図 2 2 C におけるロット 3 Z のプロファイル；または (c) 図 2 2 D におけるロット 3 Z 摂食状態のプロファイル；(d) 図 2 2 F におけるロット 4 Z のプロファイル；または (e) 図 2 2 H におけるロット 3 Z のプロファイル；または (f) 図 2 2 I におけるロット 3 Z 摂食状態のプロファイル；または (g) 図 2 2 J におけるロット 3 Z のプロファイル；または (h) 図 2 2 G におけるロット 5 Z のプロファイル；または (i) 図 2 2 K におけるロット 6 Z のプロファイルと実質的に同一の血漿中濃度プロファイルを提供する、医薬組成物。

10

【請求項 6 2】

固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、

(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに

持続放出性薬剤を含み、ここで、該固体経口剤形が対象集団に投与される場合に、

(i) 投与後約 4 時間から約 6 時間である、アミスルプリドの集団の幾何平均 T_{max} ；
 (i i) (a) 投与から約 4 8 時間の曲線下面積 (AUC_{0-48}) の約 1 9 % 未満；または (b) 投与から約 4 8 時間の集団の平均曲線下面積 (AUC_{0-48}) の約 1 8 % 未満；または (c) 投与から 4 8 時間の曲線下面積 (AUC_{0-48}) の約 1 7 % 未満；または (d) 投与から 4 8 時間の曲線下面積 (AUC_{0-48}) の約 1 6 % 未満；または (e) 投与から 4 8 時間の曲線下面積 (AUC_{0-48}) の約 1 5 % 未満；または (f) 投与から 4 8 時間の曲線下面積 (AUC_{0-48}) の約 1 4 % 未満；または (g) 投与から 4 8 時間の曲線下面積 (AUC_{0-48}) の約 1 3 % 未満；または (h) 投与から 4 8 時間の曲線下面積 (AUC_{0-48}) の約 1 2 % 未満である、 T_{max} までの AUC ($AUC_{0-T_{max}}$)

20

を提供する、医薬組成物。

30

【請求項 6 3】

(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩のエナンチオマー比が、遊離塩基の重量で約 8 5 : 1 5 である、請求項 4 0、4 1、4 6、4 7、5 1 および 5 6 のいずれか一項の医薬組成物。

【請求項 6 4】

1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤が、持続放出性薬剤を含む、請求項 6 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 5】

持続放出性薬剤が、(a) 固体経口剤形の総重量に対して約 1 0 % から約 5 0 %；または (b) 固体経口剤形の総重量に対して約 3 0 % から約 5 0 %；または (c) 固体経口剤形の総重量に対して約 2 0 % から約 4 0 %；または (d) 固体経口剤形の総重量に対して約 2 0 % から約 3 0 % の量である、請求項 6 4 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 6 6】

固体経口剤形が錠剤である、請求項 6 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

持続放出性薬剤が、マトリックス形成剤を含む、請求項 6 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

マトリックス形成剤が、1 つまたは複数のセルロースエーテルを含む、請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 69】

持続放出性薬剤が、固体経口剤形の総重量に対して約20%から約40%の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項66に記載の医薬組成物。

【請求項 70】

固体経口剤形が、固体経口剤形の総重量に対して、約35%から約45%のアミスルプリド、約20%から約40%の薬学的に許容される充填剤、および約20%から約35%の持続放出性薬剤を含む、請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項 71】

対象集団に投与した場合に、
 (a) 医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される集団の幾何平均C_{max}の約80%未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均血漿C_{max}、および
 (b) 医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後0から24時間の集団の幾何平均AUC(AUC₀₋₂₄)の約80%未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均AUC₀₋₂₄を提供する、請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項 72】

即時放出組成物が、表25に実質的に記載されている、医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、請求項71に記載の医薬組成物。

【請求項 73】

対象集団に投与した場合に、投与の約27時間後に、
 (a) 約20%から約60%の集団のドーパミンD₂受容体の平均占有率、または
 (b) 約30%から約50%の集団のドーパミンD₂受容体の平均占有率を提供し、ここで、D₂受容体占有率が、表38および本明細書に実質的に記載されている陽電子放射断層撮影法(PET)を使用して測定される、請求項63の医薬組成物。

【請求項 74】

(S) - (-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の量が、遊離塩基の重量で約100mg未満である、請求項73に記載の医薬組成物。

【請求項 75】

請求項63に記載の固体経口剤形を投与することを含む、精神障害を治療する方法。

【請求項 76】

遊離塩基の重量でアミスルプリドを1日当たり約200mgから約400mgの総量で、固体経口剤形を1日1回投与される、請求項75に記載の方法。

【請求項 77】

精神障害が、(a) 鬱病性障害；または(b) 双極性障害；または(c) 双極性鬱病；または(d) 大鬱病性障害(MDD)；または(e) 混合性の特徴を伴う大鬱病性障害(MDD-MF)；または(f) 治療抵抗性鬱病(TRD)；または(g) 統合失調症；または(h) 統合失調症の陰性症状である、請求項76に記載の方法。

【請求項 78】

精神障害が、双極性障害；双極性鬱病；またはその両方である、請求項76に記載の方法。

【請求項 79】

遊離塩基の重量でアミスルプリドを1日当たり約200mgから約400mgの総量で、請求項63に記載の固体経口剤形を1日1回投与することを含む、双極性鬱病を治療する方法。

【請求項 80】

治療上有効な量の請求項63に記載の医薬組成物を投与することを含む、双極性鬱病を

10

20

30

40

50

治療する方法。

【請求項 8 1】

(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩のエナンチオマー比が、遊離塩基の重量で約 8 5 : 1 5 である、請求項 5 7、6 0、6 1 および 6 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 2】

持続放出性薬剤が、(a) 固体経口剤形の総重量に対して約 1 0 % から約 5 0 % ; または (b) 固体経口剤形の総重量に対して約 3 0 % から約 5 0 % ; または (c) 固体経口剤形の総重量に対して約 2 0 % から約 4 0 % ; または (d) 固体経口剤形の総重量に対して約 2 0 % から約 3 0 % の量である、請求項 8 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 8 3】

固体経口剤形が錠剤である、請求項 8 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 4】

持続放出性薬剤が、マトリックス形成剤を含む、請求項 8 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 5】

マトリックス形成剤が、1 つまたは複数のセルロースエーテルを含む、請求項 8 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 6】

持続放出性薬剤が、固体経口剤形の総重量に対して約 2 0 % から約 4 0 % の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 8 3 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 8 7】

固体経口剤形が、1 つまたは複数の (a) 充填剤 ; (b) 結合剤 ; および (c) 滑沢剤を含む、請求項 8 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 8】

滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 8 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 9】

充填剤が、D - マンニトールを含み、固体経口剤形が、錠剤の総重量に対して約 0 . 5 % から約 2 % の、ポリビニルアルコールを含む結合剤を含む、請求項 8 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 0】

固体経口剤形が、固体経口剤形の総重量に対して、約 3 5 % から約 4 5 % のアミスルプリド、約 2 0 % から約 4 0 % の薬学的に許容される充填剤、および約 2 0 % から約 3 5 % の持続放出性薬剤を含む、請求項 8 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 9 1】

(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が、(a) 遊離塩基の重量で約 6 5 : 3 5 から約 8 8 : 1 2 ; または (b) 遊離塩基の重量で約 7 5 : 2 5 から約 8 8 : 1 2 ; または (c) 遊離塩基の重量で約 8 0 : 2 0 から約 8 8 : 1 2 ; または (d) 遊離塩基の重量で約 8 5 : 1 5 から約 9 0 : 1 0 である、請求項 3 8、4 1、4 3、4 7、5 0、5 2、5 7、6 0、6 1 および 6 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 9 2】

(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、(a) 遊離塩基の重量に対して約 5 0 m g から約 6 0 0 m g ; または (b) 遊離塩基の重量に対して約 2 0 0 m g から約 6 0 0 m g ; または (c) 遊離塩基の重量に対して約 1 0 0 m g から約 5 0 0 m g ; または (d) 遊離塩基の重量に対して約 1 0 0 m g から約 4 0 0 m g ; または (e) 遊離塩基の重量に対して約 2 0 0 m g から約 4 0 0 m g である、請求項 3 8、4 3、4 7、5 0、5 2、5 7、6 0 および 6 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 9 3】

遊離塩基の重量で約 170 mg の (R) - (+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；および

遊離塩基の重量で約 30 mg の (S) - (-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩

を含む、請求項 9 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 4】

遊離塩基の重量で約 85 mg の (R) - (+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；および

遊離塩基の重量で約 15 mg の (S) - (-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩

を含む、請求項 9 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 5】

対象集団に投与した場合に、

(a) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.45 ミリ秒 (m s) 未満；または

(b) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.40 ミリ秒 (m s) 未満；または

(c) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.35 ミリ秒 (m s) 未満；または

(d) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.30 ミリ秒 (m s) 未満；または

(e) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.25 ミリ秒 (m s) 未満；または

(f) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.20 ミリ秒 (m s) 未満；または

(g) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.15 ミリ秒 (m s) 未満；または

(h) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.10 ミリ秒 (m s) 未満；または

(i) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.05 ミリ秒 (m s) 未満；または

(j) アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.02 ミリ秒 (m s) 未満の投与後 12 時間の

期間での基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長を提供する、請求項 4 7、5 0、5 2、5 7、6 0、6 1 および 6 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9 6】

対象集団に投与した場合に、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、(a) 即時放出組成物の C m a x の約 8 0 % 未満；(b) 即時放出組成物の C m a x の約 7 5 % 未満；または (c) 即時放出組成物の C m a x

の約 6 5 % 未満；または (d) 即時放出組成物の C m a x の約 6 0 % 未満；または (e) 即時放出組成物の C m a x の約 5 5 % 未満；または (f) 即時放出組成物の C m a x の約

5 0 % 未満であるアミスルプリドの血漿 C m a x を提供する、請求項 3 8、4 1、4 3、4 7、5 0、5 2、5 7、6 0 および 6 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9 7】

対象集団に投与した場合に、(a) 10 分を超える急速眼球運動 (R E M) 睡眠の減少；または (b) 約 15 分から約 45 分の R E M 睡眠の減少；または (c) 約 15 分から約

30 分の R E M 睡眠の減少により特徴付けられる R E M 睡眠における時間の抑制をもたらす、請求項 4 0、4 1、4 6、4 7、5 0、5 6、5 7、6 0、6 1 および 6 2 のいずれ

か一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9 8】

対象集団に投与した場合に、(a) 20 分を超える急速眼球運動 (R E M) 睡眠への待ち時間；または (b) 30 分を超える R E M 睡眠への待ち時間により特徴付けられる R E M 睡眠における時間の抑制をもたらす、請求項 4 0、4 1、4 6、4 7、5 0、5 6、5

7、6 0、6 1 および 6 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9 9】

対象集団に投与した場合に、(a) 5 % を超える総睡眠時間に対する総急速眼球運動 (R E M) 睡眠時間の減少；または (b) 6.5 % を超える総睡眠時間に対する総 R E M 睡眠時間の減少により特徴付けられる R E M 睡眠における時間の抑制をもたらす、請求項 4

0、4 1、4 6、4 7、5 0、5 6、5 7、6 0、6 1 および 6 2 のいずれか一項に記載

10

20

30

40

50

の医薬組成物。

【請求項 100】

対象集団に投与した医薬組成物が、投与後約 4 時間から約 6 時間の集団の幾何平均 T_{max} を提供する、請求項 40、41、46、47、50、56、57、60 および 61 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 101】

錠剤の形態の医薬組成物であって、錠剤が、
 (R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が、遊離塩基の重量で約 80 : 20 から約 88 : 12 であり、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で約 100 mg から約 500 mg である、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに錠剤の総重量に対して約 10 % から約 50 % の量の持続放出性薬剤を含む、医薬組成物。

10

【請求項 102】

(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で約 200 mg であり、(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が、遊離塩基の重量で 85 : 15 である、請求項 101 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 103】

錠剤が、
 錠剤の総重量に対して約 35 % から約 45 % のアミスルプリド、
 錠剤の総重量に対して約 20 % から約 40 % の薬学的に許容される充填剤、および
 錠剤の総重量に対して約 20 % から約 30 % の持続放出性薬剤
 を含む、請求項 102 に記載の医薬組成物。

【請求項 104】

持続放出性薬剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 103 に記載の医薬組成物。

【請求項 105】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、アミスルプリドのメジアン径の 5 ~ 15 倍のメジアン径を有する、請求項 104 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 106】

充填剤が、D - マンニトールを含み、錠剤が、錠剤の総重量に対して約 0.5 % から約 2 % の、ポリビニルアルコールを含む結合剤を含む、請求項 104 に記載の医薬組成物。

【請求項 107】

錠剤が、顆粒外成分と混和した顆粒成分を含み、
 顆粒成分がアミスルプリドおよび結合剤を含み；および
 顆粒外成分が持続放出性薬剤を含む、請求項 101 に記載の医薬組成物。

【請求項 108】

顆粒成分が、1 つまたは複数の (a) 充填剤；および (b) 結合剤を含む、請求項 107 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 109】

顆粒が、(a) 約 60 重量 % から約 80 重量 % のアミスルプリド、約 10 重量 % から約 30 重量 % の充填剤、および約 1 重量 % から約 5 重量 % の結合剤；または (b) 約 70 重量 % から約 80 重量 % のアミスルプリド、約 20 重量 % から約 25 重量 % の充填剤、および約 1 重量 % から約 5 重量 % の結合剤を含む、請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 110】

顆粒成分が、顆粒成分の重量に対して、
 約 73 重量 % から約 78 重量 % のアミスルプリド、

50

約 10 重量% から約 12 重量% の D - マンニトール、
約 10 重量% から約 12 重量% のアルファ化デンプン、および
約 1 重量% から約 3 重量% のポリビニルアルコール
を含む、請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 111】

顆粒外成分が、1 つまたは複数の (a) 充填剤 ; (b) 結合剤 ; および (c) 滑沢剤を
含む、請求項 107 に記載の医薬組成物。

【請求項 112】

錠剤 (顆粒と顆粒外成分) が、(a) 錠剤の総重量に対して約 20 % から約 70 % の持
続放出性薬剤の顆粒 ; または (b) 錠剤の総重量に対して約 10 % から約 50 % の持続放
出性薬剤を含む、請求項 107 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 113】

錠剤 (顆粒と顆粒外成分) が、(a) 錠剤の総重量に対して約 6 % から約 60 % の、顆
粒および顆粒外の両方で組み合わせた量の充填剤 ; または (b) 錠剤の総重量に対して約
10 % から約 50 % の、顆粒および顆粒外の両方で組み合わせた量の充填剤を含む、請求
項 107 に記載の医薬組成物。

【請求項 114】

錠剤 (顆粒と顆粒外成分) が、錠剤の総重量に対して約 1 % から約 2 % の滑沢剤を含む
、請求項 107 に記載の医薬組成物。

【請求項 115】

滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムである、請求項 114 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 116】

錠剤 (顆粒と顆粒外成分) が、
(a) 錠剤の総重量に対して約 34 % から約 39 % の D - マンニトール、および錠剤の総
重量に対して約 15 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース ; または
(b) 錠剤の総重量に対して約 24 % から約 29 % の D - マンニトール、および錠剤の総
重量に対して約 25 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース ; または
(c) 錠剤の総重量に対して約 4 % から約 9 % の D - マンニトール、および錠剤の総重量
に対して約 45 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース
を含む、請求項 107 に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、非ラセミアミスルプリドの放出調節医薬組成物、ならびにその方法および使
用に関する。

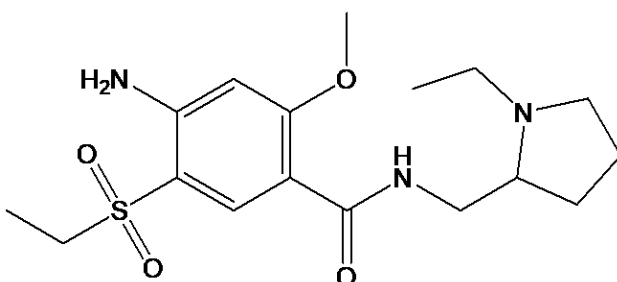
【背景技術】

【0002】

アミスルプリドは、化学的分類ベンズアミドのメンバーであり、化学名 4 - アミノ - N
- [(1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - エチルスルホニル - 2 - メトキシ
- ベンズアミドを有する。アミスルプリドの化学構造は、以下の通りである。

40

【化 1】



【0003】

50

統合失調症、鬱病、双極性障害、特に双極性障害に関連する鬱病を含む精神医学的および気分障害の、より優れた治療が必要とされている。例えば、精神科医は、すべての双極性障害の患者のうち、躁病エピソード中では約25%が難治性であるが、鬱病エピソード中では約70%が難治性であると指摘している。したがって、双極性患者における鬱症状を和らげる薬物が必要とされている。

【0004】

ドーパミン受容体アンタゴニストは、精神障害を治療するために使用される薬物群の一つであるが、効果のあるD₂占有率の水準は、有害な副作用にも関連する。したがって、副作用、特にドーパミンD₂受容体占有率に関連する副作用がないまたは抑えられた治療効果をもたらす、中枢神経系薬(CNS)、特に鬱病および疾患、ならびに鬱病の要素を伴う障害を治療するための抗精神病薬物の必要性も存在する。

10

【0005】

ラセミアミスルプリドは、Solian(登録商標)の商品名で、1日当たりの推奨総投与量が400~800mgで、優勢な陰性症状を特徴とする患者を含む、陽性症状(例えば妄想、幻覚、思考障害)および/または陰性症状(例えば感情鈍麻、感情的および社会的引きこもり)が顕著な急性および慢性統合失調症を治療するための400mg錠剤および液剤として販売されている。しかし、振戦、硬直、運動低下、唾液分泌過多、アカシジア、ジスキネジアを含む運動関連有害事象は、400~800mg/日の投与量範囲のラセミ体のアミスルプリドのラベルで「ごく普通」として列挙される。そのような錐体外路症状は通常、ドーパミン受容体遮断を用いる抗精神病薬に関連する。典型的には、錐体外路症状は、高いドーパミン受容体占有率、例えば、約70~75%占有率で観察される。

20

【0006】

アミスルプリドに関連する他の有害事象および副作用には、QT間隔延長、および乳汁漏出症、無月経、女性化乳房、乳房痛、勃起不全を引き起こし得るプロラクチンの増加が含まれる。QT間隔は、心室脱分極および後続の再分極の持続時間を表す。QT間隔延長は、心室性頻脈性不整脈を発症しやすい電気生理学的環境を生み出し、臨床的に最も重大なのは、心室細動および心突然死を引き起こし得るトルサードポアンツ(TdP)である。1つまたは1つ超のQT延長薬を摂取する患者は、それに付随して、TdPの危険性が上昇している。したがって、QT間隔延長などの副作用を抑えるより優れた抗精神病薬物および薬物製剤が必要とされている。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、有害事象を減少させ、およびより高い安全性プロファイルを有するアミスルプリド組成物が必要とされている。さらに、鬱病を伴う双極性症状を、既存の組成物より効率的に治療できるアミスルプリド組成物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

これらのおよび他の目的は、非ラセミアミスルプリド組成物の放出調節剤が、アミスルプリド投与量が同一の即時放出剤のものと実質的に同一の治療効果をもたらすが、副作用を抑えるという、本発明者らによる予期せぬ発見を活用する。本発明者らは、低い血漿最高濃度(C_{max})および総血漿濃度(AUC)の両方で同等の即時放出剤と実質的に同一の有効性を提供できるアミスルプリドの放出調節剤を見出した。したがって、様々な態様および実施態様において、同等の即時放出剤と実質的に同一の有効性を有するが、有害事象および副作用が抑えられたアミスルプリドの放出調節剤が提供される。

40

【0009】

本発明者らの試験において観察されたアミスルプリドの挙動は、昔からのモデルでは説明できず、反直観的であることが本発明者らによりさらに見出された。試験によれば、ア

50

ミスルプリドが、(1)時間-ヒステリシス：血漿からのクリアランスが、脳占有率のウォッシュアウトと比較して迅速である、(2)用量反応：占有率は投与により上昇し、受容体結合は飽和しない、また、(3)蓄積の欠如：脳占有率は、実質的に定常状態へと蓄積しないことを示すことが示されている。本発明者らは、上記3つの重要な観察：時間-ヒステリシス、用量反応および蓄積の欠如を正確に捉える、新規な分布モデル；ならびに本発明の様々な実施態様における放出調節(MR)製剤を用いて血漿曝露を低下させることにより、即時放出(IR)製剤で観察されたものに等しい脳のD₂受容体占有率がさらに得られる方法を開発した。

【0010】

様々な態様および実施態様において、1日当たりのアミスルプリドの総量が同一の即時放出組成物により達成されるドーパミンD₂受容体占有率の少なくとも85%である(例えば、躁病、鬱病、双極性障害、統合失調症の治療における抗精神病薬の有効性の測定値としての)ドーパミンD₂受容体の占有率を提供するが、C_{max}の約80%未満であるアミスルプリドの血漿C_{max}および1日当たりのアミスルプリドの総量が同一の即時放出組成物により達成される投与後0から24時間のAUC(AUC₀₋₂₄)の約80%未満であるアミスルプリドのAUC₀₋₂₄を有するアミスルプリドの放出調節製剤が提供される。様々な態様および実施態様において、同一のアミスルプリドの総量を有する即時放出製剤と比較して、薬物誘発性QT延長を抑えるアミスルプリドの放出調節製剤が提供される。

10

【0011】

本明細書で使用される、「AUC」、「C_{max}」、「C_{min}」、「T_{max}」、および「QT間隔延長」という用語は、特に定めのない限り、本明細書で使用される、集団の平均値(average)、平均値(mean)および幾何平均値を包含する。これは、例えば、本明細書における開示は必要な変更を加えて一般に適用可能であることが理解されるべきであるように、含まれていない「平均値(average)、平均値(mean)および/または幾何平均値」を言い表す説明における明快さのためである。

20

【0012】

様々な態様および実施態様において、実質的に同一のD₂ドーパミン受容体アンタゴニズムおよび5-HT₇セロトニン受容体アンタゴニズムを有する即時放出製剤より低いアミスルプリド血漿濃度(C_{max}およびAUCの両方)で治療効果を示す非ラセミアミスルプリド組成物の放出調節製剤が提供される。様々な態様および実施態様において、実質的に同一のD₂ドーパミン受容体アンタゴニズムおよび5-HT₇セロトニン受容体アンタゴニズムを有する即時放出製剤と比較して、薬物誘発性QT延長を抑える非ラセミアミスルプリド組成物の放出調節製剤が提供される。

30

【0013】

本発明者らは、対象の血漿におけるアミスルプリドのエナンチオマーの存在率は、脳のD₂ドーパミン受容体占有率より低いことを見出した。本発明者らはまた、同等の脳のD₂ドーパミン受容体占有率を示す即時放出製剤より低いアミスルプリド血漿濃度(例えばC_{max}、AUC、ならびにC_{max}およびAUCの両方)ながら、同一の脳のD₂ドーパミン受容体占有率を達成できるアミスルプリドの放出調節医薬製剤を見出した。

40

【0014】

さらに、本発明者らは、アミスルプリドの治療指数を改善するアミスルプリドの放出調節医薬製剤を見出した。例えば、様々な態様および実施態様において、本発明者らは、即時放出製剤と実質的に類似した薬力学(例えば有効性)を備えるが、薬物動態が改善される(例えばより低いC_{max})、かつ/または副作用が抑えられる(例えばQT延長が抑えられる)アミスルプリドの放出調節医薬製剤を見出した。

【0015】

R体およびS体のアミスルプリド異性体が異なる性質を有することはすでに見出されている。R異性体は、選択的セロトニンアンタゴニストである。対照的に、S異性体は、高度に選択的なD₂ドーパミンアンタゴニストである。本発明者らは、D₂ドーパミン受容

50

体および 5 - H T γ 受容体に対して、互いに独立して特定のアンタゴニズム効果をもたらすように調整されたアミスルプリド組成物を使用する放出調節剤を提供する。様々な態様および実施態様において、放出調節剤に使用されるアミスルプリド組成物は、即時放出剤中で、D₂ドーパミン受容体および 5 - H T γ 受容体のアンタゴニズム活性を調整し、かつ、同等の総投与量のラセミアミスルプリドに関連する副作用を抑える能力をもたらすことがすでに示されている。放出調節剤は、同等の総投与量のラセミアミスルプリドに関連する副作用をさらになお抑える。要するに、本発明者らは、双極性症状および鬱病の治療において、非ラセミアミスルプリド組成物の同等の即時放出剤と実質的に同一の効果を生じるが、様々な実施態様において副作用を抑えた、これらの非ラセミアミスルプリド組成物の放出調節剤を見出した。

10

【0016】

様々な態様および実施態様において、放出調節剤に使用される非ラセミアミスルプリド組成物は、D₂ドーパミンおよび 5 - H T γ 受容体アンタゴニズム活性（それぞれ S 体アミスルプリドおよび R 体アミスルプリドに関連する）が、同等の総投与量の同等の即時放出剤でのものより低い血中濃度レベルで達成できるように、有効医薬成分（すなわちアミスルプリドのエナンチオマー）の放出を調整する能力をもたらす。したがって、様々な態様および実施態様において、放出調節剤は、同等の非ラセミアミスルプリド組成物の同等の即時放出剤に関連する副作用を抑え、同等の総投与量のラセミアミスルプリドに関連する副作用をさらになお抑える。ラセミアミスルプリドに関連する副作用には、錐体外路症状（EPS）、アカシジア、鎮静、代謝パラメーター、例えば体重増加、グルコースおよび脂質、プロラクチン関連事象、性機能不全および躁鬱病が含まれるが、それらに限定されない。アミスルプリドの両方のエナンチオマーに関連する副作用は、QT延長が含まれるが、それらに限定されない。様々な態様および実施態様において、抑える程度は、C_{max}の低下により決定される。

20

【0017】

様々な態様および実施態様において、(S) - (-) - アミスルプリドの気分安定化活性を維持し、アミスルプリドの即時放出剤に関連する望ましくない副作用を抑えつつ、(R) - (+) - アミスルプリドの見出された抗鬱活性をもたらすことできる、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、および/またはそれらを用いる、様々な放出調節剤、方法および医薬が提供される。様々な態様および実施態様において、放出調節剤は、(S) - (-) - アミスルプリドに関連するより高いレベルのドーパミンD₂受容体遮断に関連する望ましくない副作用を抑える。様々な態様および実施態様において、放出調節剤は、望ましくないアミスルプリド副作用である薬物誘発性QT延長を抑える。

30

【0018】

本発明者らは、D₂占有率に対する 5 - H T γ 占有率の寄与により、様々な実施態様で定義されている固定用量のアミスルプリドのエナンチオマーの組み合わせの放出調節剤が、優性な 5 - H T γ 薬力学を用いて医師が対象を治療することを可能にしつつ、組み合わせ、また様々な実施態様で改善した、鬱病性障害における臨床的な効果に関して、用量反応性の根底にあるドーパミンD₂活性をなお維持しながら、同等の即時放出剤に関連する1つまたは複数の副作用を抑えることで臨床的な効果を示すことを見出した。

40

【0019】

様々な態様および実施態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、固体経口剤形の放出調節剤組成物が提供される。1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤は、持続放出性薬剤を含み得る。

50

【 0 0 2 0 】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、投与後 1 2 時間の期間で、アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 4 5 ミリ秒 (m s) 未満、約 0 . 3 0 ミリ秒 (m s) 未満、約 0 . 2 0 ミリ秒 (m s) 未満、約 0 . 1 0 ミリ秒 (m s) 未満、0 . 0 5 ミリ秒 (m s) 未満または 0 . 0 2 ミリ秒 (m s) 未満の最大 Q T 間隔延長をもたらす。

【 0 0 2 1 】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、投与後 1 2 時間の期間で、放出調節医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物のものよりも少なくとも約 7 5 %、約 6 5 %、約 6 0 %、約 5 5 % または約 5 0 % 短い最大 Q T 間隔延長をもたらす。

10

【 0 0 2 2 】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、投与後 1 2 時間の期間で、表 2 5 に記載され、そして、放出調節医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物のものよりも少なくとも約 7 5 %、約 6 5 %、約 6 0 %、約 5 5 % または約 5 0 % 短い最大 Q T 間隔延長をもたらす。

【 0 0 2 3 】

様々な態様および実施態様において、総量約 2 0 0 m g のアミスルプリドを含む放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、投与後 1 2 時間の期間で、基準値に比べて約 1 0 ミリ秒 (m s)、約 9 m s、約 8 m s、約 7 m s、約 6 m s または約 5 m s 未満の最大 Q T 間隔延長をもたらす。

20

【 0 0 2 4 】

様々な態様および実施態様において、総量約 2 0 0 m g のアミスルプリドを含む放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、幾何平均 C m a x で、基準値に比べて約 1 0 ミリ秒 (m s)、約 9 m s、約 8 m s、約 7 m s、約 6 m s または約 5 m s 未満の Q T 間隔延長をもたらす。

【 0 0 2 5 】

様々な態様および実施態様において、固体経口剤形は、インビトロ胃腸模擬溶出試験を使用して溶出性を試験した場合、(a) 約 1 時間後にアミスルプリドの約 3 0 % 未満のアミスルプリドを放出し、約 3 時間後に約 2 0 % 超かつ約 6 0 % 未満のアミスルプリドを放出し、約 6 時間後に約 3 0 % 超かつ約 1 0 0 % 未満のアミスルプリド混合物を放出する；(b) 約 1 時間後に約 3 0 % 未満のアミスルプリドを放出し、約 3 時間後に約 2 0 % 超かつ約 6 0 % 未満のアミスルプリドを放出し、約 6 時間後に約 3 0 % 超かつ約 7 5 % 未満のアミスルプリドを放出する；(c) 約 1 時間後に約 2 0 % 未満のアミスルプリドを放出し、約 3 時間後に約 2 0 % 超かつ約 5 0 % 未満のアミスルプリドを放出し、約 6 時間後に約 3 0 % 超かつ約 7 5 % 未満のアミスルプリドを放出する；(d) 約 6 時間後に約 3 0 % 超かつ約 5 0 % 未満のアミスルプリドを放出する；(e) 約 1 時間後に約 3 0 % 以下のアミスルプリドを放出し、約 3 時間後に約 3 0 % から約 7 5 % のアミスルプリドを放出し、約 1 2 時間後に約 7 5 % 超のアミスルプリドを放出する；または (f) 約 6 時間後に約 7 5 % 超のアミスルプリドを放出する。

30

40

【 0 0 2 6 】

様々な態様および実施態様において、固体経口剤形は、米国薬局方 (U S P) 第 7 1 1 章溶出試験の装置 2 ; U S P 4 1 - N F 3 6 一般章 < 7 1 1 > 溶出試験に記載されているパドル装置で、表 5 に記載されている二段階インビトロ溶出試験を使用して溶出性を試験した場合、(a) 約 1 時間後に約 3 0 % 未満のアミスルプリドを放出し、約 3 時間後に約 2 0 % 超かつ約 6 0 % 未満のアミスルプリドを放出し、約 6 時間後に約 3 0 % 超かつ約 1 0 0 % 未満のアミスルプリド混合物を放出する；(b) 約 1 時間後に約 3 0 % 未満のアミスルプリドを放出し、約 3 時間後に約 2 0 % 超かつ約 6 0 % 未満のアミスルプリドを放出し、約 6 時間後に約 3 0 % 超かつ約 7 5 % 未満のアミスルプリドを放出する；(c) 約 1

50

時間後に約 20%未満のアミスルプリドを放出し、約 3 時間後に約 20%超かつ約 50%未満のアミスルプリドを放出し、および約 6 時間後に約 30%超かつ約 75%未満のアミスルプリドを放出する；(d) 約 6 時間後に約 30%超かつ約 50%未満のアミスルプリドを放出する；(e) 約 1 時間後に約 30%以下のアミスルプリドを放出し、約 3 時間後に約 30%から約 75%のアミスルプリドを放出し、および約 12 時間後に約 75%超のアミスルプリドを放出する；または(f) 約 6 時間後に約 75%超のアミスルプリドを放出する。

【0027】

本明細書で使用される、「二段階インビトロ胃腸模擬溶出試験」という用語は、絶食状態のヒトの胃(段階1)および小腸(段階2)の溶液 pH 条件を模倣するように設計されたインビトロ試験を指す。第一段階の pH は約 1.2 から 3.5 であり、第二段階の pH は、約 6 から約 7.4 である。試験される試料(例えば錠剤、カプセル剤)は、第一段階の液体媒体に(胃における滞留時間を模倣するために)約 1 時間入れてから、媒体を(小腸のより高い pH 環境への移行を模倣するために)第二段階のものに調整する。溶解媒体は、実質的に、米国薬局方(USP)第 711 章溶出試験の装置 2；USP 41-NF 36 一般章<711>溶出試験により記載されているもの、または、Ph. Eur. <2.9.3>および USP <711>と調和した日本薬局方(JP)一般試験<6.10>のパドル方法により記載されているものに沿って、パドル装置で試験中に攪拌される。パドル装置は、両方の段階において約 50 から約 75 rpm で動作し；両方の段階において溶出媒体の温度は、約 37 にて維持される。

10

20

【0028】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、その医薬組成物は、アミスルプリドの C_{min} と C_{max} との間の変動を最小限に抑えるのに有効である。様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物は、表 25 に記載され、そして、放出調節医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、アミスルプリドの C_{min} と C_{max} との間の変動を最小限に抑えるのに有効であり、 C_{min} の値は、投与後約 9 時間のものである。

【0029】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物は、対象集団に投与される場合、約 2 未満、約 1.9 未満または約 1.8 未満であるアミスルプリドの C_{max}/C_{min} の集団平均比を得るのに有効であり、 C_{min} の値は、投与後約 9 時間のものである。

30

【0030】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、(i) 投与から T_{max} までのアミスルプリドの血漿濃度対時間の曲線下面積(AUC) ($AUC_{0-T_{max}}$) は、投与から無限大までの曲線下面積(AUC_{0-Inf}) の約 17%未満、約 16%未満、約 15%未満、約 14%未満、約 13%未満、または約 12%未満であり；(ii) アミスルプリドの T_{max} は、投与後約 4 から約 6 時間である。

【0031】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、(i) 投与から T_{max} までのアミスルプリドの血漿濃度対時間の曲線下面積(AUC) ($AUC_{0-T_{max}}$) は、投与から 48 時間までの曲線下面積(AUC_{0-48}) の約 19%未満、約 18%未満、約 17%未満、約 16%未満、約 15%未満、約 14%未満、約 13%未満、または約 12%未満であり；(ii) アミスルプリドの T_{max} は、投与後約 4 から約 6 時間である。

40

【0032】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、図 22B におけるロット 4Z、図 22F におけるロット 4Z、図 22C におけるロット 3Z、図 22H におけるロット 3Z、図 22J におけるロット 3Z、図 22

50

Iにおける摂食状態の対象に対するロット3 Z、図22Dにおける摂食状態の対象に対するロット3 Z、図22Gにおけるロット5 Zまたは図22Kにおけるロット6 Zのプロファイルと実質的に同一の血漿中濃度プロファイルが得られる。

【0033】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出により達成されるCmaxの約75%未満、約65%未満、約60%未満、約55%未満、または約50%未満であるアミスルプリドの血漿Cmaxを提供する。様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出により達成されるCmaxの約45%未満、約40%未満、約35%未満、または約30%未満であるアミスルプリドの血漿Cmaxを提供する。様々な実施態様において、即時放出組成物は、放出調節医薬組成物におけるものと1日当たりの総量が同一の(R) - (+) - アミスルプリドおよび(S) - (-) - アミスルプリドを有する。

10

【0034】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、表25に記載され、そして、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるCmaxの約75%未満、約65%未満、約60%未満、約55%未満、または約50%未満であるアミスルプリドの血漿Cmaxを提供する。様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、表25に記載され、そして、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるCmaxの約45%未満、約40%未満、約35%未満、または約30%未満であるアミスルプリドの血漿Cmaxを提供する。様々な実施態様において、即時放出組成物は、放出調節医薬組成物におけるものと1日当たりの総量が同一の(R) - (+) - アミスルプリドおよび(S) - (-) - アミスルプリドを有する。

20

【0035】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるCmaxの約75%未満、約65%未満、約55%未満、または約50%未満であるアミスルプリドの血漿Cmaxを提供し、また、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後0から48時間のAUC(AUC₀₋₄₈)の少なくとも約60%、少なくとも約70%または少なくとも約75%であるアミスルプリドのAUC₀₋₄₈を提供する。

30

【0036】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、表25に記載され、そして、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるCmaxの約75%未満、約65%未満、約55%未満、または約50%未満であるアミスルプリドの血漿Cmaxを提供し、また、表25に記載され、そして、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後0から48時間のAUC(AUC₀₋₄₈)の少なくとも約60%、少なくとも約70%または少なくとも約75%である、アミスルプリドのAUC₀₋₄₈を提供する。

40

【0037】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、これにより、(a)放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後0から48時間のAUC(AUC₀₋₄₈)の少なくとも約40%、(b)放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるAUC₀₋₄₈の少なくとも約50%

50

、(c) 放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるAUC₀₋₄₈の少なくとも約60%、(d) 放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるAUC₀₋₄₈の少なくとも約70%、(e) 放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるAUC₀₋₄₈の少なくとも約75%、および/または(f) 同一の合計1日量のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるAUC₀₋₄₈の少なくとも約80%である、アミスルプリドのAUC₀₋₄₈を提供する。

【0038】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物が対象集団に投与される場合、(a) 表25に記載され、そして、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後0から48時間のAUC(AUC₀₋₄₈)の少なくとも約40%、(b) 表25に記載され、そして、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるAUC₀₋₄₈の少なくとも約50%、(c) 表25に記載され、そして、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるAUC₀₋₄₈の少なくとも約60%、(d) 表25に記載され、そして、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるAUC₀₋₄₈の少なくとも約70%、(e) 表25に記載され、そして、放出調節医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるAUC₀₋₄₈の少なくとも約75%、および/または(f) 表25に記載され、そして、1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるAUC₀₋₄₈の少なくとも約80%である、アミスルプリドのAUC₀₋₄₈を提供する。

【0039】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物および治療する方法は、対象集団およびそれらへのある効果の提供および/または対象集団のものであるパラメーター(例えば対象集団の平均)に言及する。そのような言及が、対象集団に対して、または対象集団においてなされる場合、効果は、対象集団における全体的な効果、例えば測定したパラメーターの対象集団の平均、測定したパラメーターの対象集団の幾何平均などから決定されるものであることが理解されるべきである。ある1つの対象が、特定の効果を示すことは必要とされず、すべての対象が、特定の効果を示すことも必要とされず; その必要があるのは、むしろ集団に対する効果の値(例えばQT間隔、C_{max}、C_{min}、T_{max}、AUC、D占有率)である。本明細書に記載されている場合、効果に対する値は、本明細書に使用される、集団の平均値(average)、平均値(mean)および幾何平均値を包含する。これは、例えば、本明細書における開示は必要な変更を加えて一般に適用可能であることが理解されるべきであるように、含まれていない「平均値(average)、平均値(mean)および/または幾何平均値」を言い表す説明における明快さのためである。

【0040】

様々な態様および実施態様において、放出調節医薬組成物、およびそれを使用して治療する方法の効果は、即時放出製剤および/または1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する同等の即時放出製剤と比較する。そのような同等の即時放出製剤は、製剤組成物において、対応する放出調節製剤に実質的に類似したものであることが理解されるべきであるが、剤形形成に必要な賦形剤、例えば滑沢剤、流動促進剤および結合剤におけるバリエーションが少ないことは許容できると理解した上で、放出調節製剤中の持続放出性薬剤が、放出調節製剤に使用されているものと実質的に同一の充填剤により置き換えられている場合を除く。例えば、様々な実施態様において、放出調節製剤は、ロット1Dのものと実質的に類似した即時放出製剤、およびロット1Dのものである同等の即時放出製剤と比較し; 様々な実施態様において、放出調節製剤は、ロット1Zのものと実質的に類似した即時放出製剤、およびロット1Zのものである同等の即時放出製剤と比較する。

【 0 0 4 1 】

本発明のこれらのおよび他の目的、特徴および利点は、添付の表および図面を考慮して、以下で詳述されている本発明の様々な態様および実施態様の説明から明らかになる。

【 0 0 4 2 】

本明細書で引用されている、公開されたすべての文書は、参照によりその全体を本明細書の一部とする。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 3 】

【 図 1 - 1 】 図 1 A ~ 1 D は、85 : 15 (R : S - アミスルプリド) の様々な放出調節マトリックス錠剤医薬品製剤についての様々なインビトロ溶出プロファイルを示す；図 1 A は表 1 の製剤に関するデータを示し；図 1 B は表 2 の製剤に関するデータを示し；図 1 C は表 3 A の製剤に関するデータを示し；図 1 D は表 2 4 A および 2 4 B の製剤に関するデータを示し、図 1 E は表 3 C の製剤に関するデータを示す。

10

【 図 1 - 2 】 図 1 A ~ 1 D は、85 : 15 (R : S - アミスルプリド) の様々な放出調節マトリックス錠剤医薬品製剤についての様々なインビトロ溶出プロファイルを示す；図 1 A は表 1 の製剤に関するデータを示し；図 1 B は表 2 の製剤に関するデータを示し；図 1 C は表 3 A の製剤に関するデータを示し；図 1 D は表 2 4 A および 2 4 B の製剤に関するデータを示し、図 1 E は表 3 C の製剤に関するデータを示す。

【 図 1 - 3 】 図 1 A ~ 1 D は、85 : 15 (R : S - アミスルプリド) の様々な放出調節マトリックス錠剤医薬品製剤についての様々なインビトロ溶出プロファイルを示す；図 1 A は表 1 の製剤に関するデータを示し；図 1 B は表 2 の製剤に関するデータを示し；図 1 C は表 3 A の製剤に関するデータを示し；図 1 D は表 2 4 A および 2 4 B の製剤に関するデータを示し、図 1 E は表 3 C の製剤に関するデータを示す。

20

【 図 1 - 4 】 図 1 A ~ 1 D は、85 : 15 (R : S - アミスルプリド) の様々な放出調節マトリックス錠剤医薬品製剤についての様々なインビトロ溶出プロファイルを示す；図 1 A は表 1 の製剤に関するデータを示し；図 1 B は表 2 の製剤に関するデータを示し；図 1 C は表 3 A の製剤に関するデータを示し；図 1 D は表 2 4 A および 2 4 B の製剤に関するデータを示し、図 1 E は表 3 C の製剤に関するデータを示す。

【 図 1 - 5 】 図 1 A ~ 1 D は、85 : 15 (R : S - アミスルプリド) の様々な放出調節マトリックス錠剤医薬品製剤についての様々なインビトロ溶出プロファイルを示す；図 1 A は表 1 の製剤に関するデータを示し；図 1 B は表 2 の製剤に関するデータを示し；図 1 C は表 3 A の製剤に関するデータを示し；図 1 D は表 2 4 A および 2 4 B の製剤に関するデータを示し、図 1 E は表 3 C の製剤に関するデータを示す。

30

【 0 0 4 4 】

【 図 2 】 図 2 A ~ 2 C は、表 1 1 の微粒子の様々な走査型電子顕微鏡 (S E M) 画像を示す；図 2 A は I R 粒子の 5 0 × 画像であり、図 2 B はロット S C 3 0 の 5 0 × 画像であり、図 2 C はロット S C 6 0 の 5 0 × 画像である。

【 0 0 4 5 】

【 図 3 - 1 】 図 3 A は、即時放出 (I R) 製剤および表 1 0 の様々な放出調節医薬用多微粒子カプセル (M U P S) 製剤に対する様々なインビトロ溶出プロファイルを示す。

40

【 0 0 4 6 】

【 図 3 - 2 】 図 3 B は、即時放出 (I R) 製剤および表 1 1 の様々な放出調節医薬用多微粒子カプセル (M U P S) 製剤に対する様々なインビトロ溶出プロファイルを示す。

【 0 0 4 7 】

【 図 4 - 1 】 図 4 A は、表 1 6 A の 8 5 : 1 5 (R : S - アミスルプリド) の様々な放出調節医薬用多微粒子カプセル (M U P S) 製剤に対する様々なインビトロ溶出プロファイルを示す。

【 0 0 4 8 】

【 図 4 - 2 】 図 4 B は、表 1 6 B の 8 5 : 1 5 (R : S - アミスルプリド) の様々な放出調節医薬用多微粒子カプセル (M U P S) 製剤に対する様々なインビトロ溶出プロファイ

50

ルを示す。

【0049】

【図5-1】図5A~5Cは、ラセミアミスルプリド、(R)-アミスルプリド、および(S)-アミスルプリド、ならびに(R)-アミスルプリドと(S)-アミスルプリドの様々な混合物による放射性リガンド結合活性の阻害に対する様々な分析インビトロデータを示す；図5AはドーパミンD2受容体結合の阻害%に関するデータを示し；図5Bはセロトニン5-HT7受容体結合の阻害%に関するデータを示し；図5Cは(R)-アミスルプリドと(S)-アミスルプリドの様々な混合物に対する相対的受容体親和性(5-HT7:D2)に関するデータを示す。

【図5-2】図5A~5Cは、ラセミアミスルプリド、(R)-アミスルプリド、および(S)-アミスルプリド、ならびに(R)-アミスルプリドと(S)-アミスルプリドの様々な混合物による放射性リガンド結合活性の阻害に対する様々な分析インビトロデータを示す；図5AはドーパミンD2受容体結合の阻害%に関するデータを示し；図5Bはセロトニン5-HT7受容体結合の阻害%に関するデータを示し；図5Cは(R)-アミスルプリドと(S)-アミスルプリドの様々な混合物に対する相対的受容体親和性(5-HT7:D2)に関するデータを示す。

【0050】

【図6】図6は、ラット強制水泳試験における、ビヒクルおよびイミプラミンと比較した(R)-アミスルプリドのインビボ作用に関する分析データを示す。

【0051】

【図7-1】図7Aおよび7Bは、ラットにおけるREM睡眠時間の抑制に対する(R)-アミスルプリドのインビボ作用に関する分析データを示す；図7Aはビヒクルを10mg/kgおよび100mg/kgの(R)-アミスルプリドと比較したデータを示し、図7Bはビヒクルを10mg/kg、30mg/kgおよび100mg/kgの(R)-アミスルプリドと比較したデータを示す。

【図7-2】図7Aおよび7Bは、ラットにおけるREM睡眠時間の抑制に対する(R)-アミスルプリドのインビボ作用に関する分析データを示す；図7Aはビヒクルを10mg/kgおよび100mg/kgの(R)-アミスルプリドと比較したデータを示し、図7Bはビヒクルを10mg/kg、30mg/kgおよび100mg/kgの(R)-アミスルプリドと比較したデータを示す。

【0052】

【図7-3】図7C、7D、および7Eは、ラットにおけるREM睡眠時間の抑制に対する85:15比の(R:S-アミスルプリド)およびラセミアミスルプリド(50:50R:S-アミスルプリド)のインビボ作用に関する分析データを示す。図7Cは、REM睡眠時間(分)において、ビヒクルを30mg/kgおよび100mg/kgの85:15比(R:S-アミスルプリド)およびラセミアミスルプリドと比較したデータを示す。図7Dは、NREM睡眠時間(分)において、ビヒクルを30mg/kgおよび100mg/kgの85:15比(R:S-アミスルプリド)およびラセミアミスルプリドと比較したデータを示す。図7Eは、覚醒時間(分)において、ビヒクルを30mg/kgおよび100mg/kgの85:15比(R:S-アミスルプリド)ならびにラセミアミスルプリドと比較したデータを示す。

【図7-4】図7C、7D、および7Eは、ラットにおけるREM睡眠時間の抑制に対する85:15比の(R:S-アミスルプリド)およびラセミアミスルプリド(50:50R:S-アミスルプリド)のインビボ作用に関する分析データを示す。図7Cは、REM睡眠時間(分)において、ビヒクルを30mg/kgおよび100mg/kgの85:15比(R:S-アミスルプリド)およびラセミアミスルプリドと比較したデータを示す。図7Dは、NREM睡眠時間(分)において、ビヒクルを30mg/kgおよび100mg/kgの85:15比(R:S-アミスルプリド)およびラセミアミスルプリドと比較したデータを示す。図7Eは、覚醒時間(分)において、ビヒクルを30mg/kgおよび100mg/kgの85:15比(R:S-アミスルプリド)ならびにラセミアミス

10

20

30

40

50

ルブリドと比較したデータを示す。

【0053】

【図8】図8は、PET画像化を使用して、ヒトボランティアの脳内でのドーパミンD2受容体への(S)-アミスルブリド結合作用についてのヒト臨床試験から得た分析データを示す。

【0054】

【図9】図9は、睡眠段階を記録するためにPSGを使用して、ヒトボランティアにおけるREM睡眠の抑制における(R)-アミスルブリドの作用についてのヒト臨床試験から得た分析データを示す。

【0055】

【図10-1】図10A、10Bおよび10Cは、アミスルブリド混合物の作用に関する分析データを示す；図10Aは、(R)-アミスルブリドの(S)-アミスルブリドに対する重量パーセンテージ(w/w%)比85:15のドーパミンD2受容体への結合についてヒト臨床試験から得たデータを示し、図10Bはラセミ体((R)-アミスルブリドの(S)-アミスルブリドに対する重量パーセンテージ比50:50の混合物)に関するデータを示し、図10Cは(R)-アミスルブリドの(S)-アミスルブリドに対する重量パーセンテージ(w/w%)比85:15の混合物の投与により達成し得る30%~50%のD2受容体占有率との5-HT7作用の実質的な重なりを示す。図10Bでは、グラフのフィールド内のmgの記号表示は、ラセミ混合物中で示されたエナンチオマーの量を示している。図10Cでは、灰色の斜線の丸は、(R)-アミスルブリド:(S)-アミスルブリド(85:15)混合物中で示された量の(S)-アミスルブリドを送達するために必要とされる総mg量として、図10C x軸上にプロットされた図10Bからの(S)-アミスルブリドに対するデータであり、暗色の斜線の丸は、(R)-アミスルブリド:(S)-アミスルブリド(85:15)混合物中で示された量の(R)-アミスルブリドを送達するのに必要とされる総mg量として、図10C x軸上にプロットされた図10Bからの(R)-アミスルブリドに対するデータであり、白色のひし形記号は、(R)-アミスルブリドの(S)-アミスルブリドに対する重量パーセンテージ(w/w%)比85:15の混合物の投与に対するデータである。

【図10-2】図10A、10Bおよび10Cは、アミスルブリド混合物の作用に関する分析データを示す；図10Aは、(R)-アミスルブリドの(S)-アミスルブリドに対する重量パーセンテージ(w/w%)比85:15のドーパミンD2受容体への結合についてヒト臨床試験から得たデータを示し、図10Bはラセミ体((R)-アミスルブリドの(S)-アミスルブリドに対する重量パーセンテージ比50:50の混合物)に関するデータを示し、図10Cは(R)-アミスルブリドの(S)-アミスルブリドに対する重量パーセンテージ(w/w%)比85:15の混合物の投与により達成し得る30%~50%のD2受容体占有率との5-HT7作用の実質的な重なりを示す。図10Bでは、グラフのフィールド内のmgの記号表示は、ラセミ混合物中で示されたエナンチオマーの量を示している。図10Cでは、灰色の斜線の丸は、(R)-アミスルブリド:(S)-アミスルブリド(85:15)混合物中で示された量の(S)-アミスルブリドを送達するために必要とされる総mg量として、図10C x軸上にプロットされた図10Bからの(S)-アミスルブリドに対するデータであり、暗色の斜線の丸は、(R)-アミスルブリド:(S)-アミスルブリド(85:15)混合物中で示された量の(R)-アミスルブリドを送達するのに必要とされる総mg量として、図10C x軸上にプロットされた図10Bからの(R)-アミスルブリドに対するデータであり、白色のひし形記号は、(R)-アミスルブリドの(S)-アミスルブリドに対する重量パーセンテージ(w/w%)比85:15の混合物の投与に対するデータである。

【図10-3】図10A、10Bおよび10Cは、アミスルブリド混合物の作用に関する分析データを示す；図10Aは、(R)-アミスルブリドの(S)-アミスルブリドに対する重量パーセンテージ(w/w%)比85:15のドーパミンD2受容体への結合についてヒト臨床試験から得たデータを示し、図10Bはラセミ体((R)-アミスルブリド

10

20

30

40

50

ドの (S) - アミスルプリドに対する重量パーセンテージ比 50 : 50 の混合物) に関するデータを示し、図 10C は (R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する重量パーセンテージ (w/w%) 比 85 : 15 の混合物の投与により達成し得る 30% ~ 50% の D₂ 受容体占有率との 5-HT₇ 作用の実質的な重なりを示す。図 10B では、グラフのフィールド内の mg の記号表示は、ラセミ混合物中で示されたエナンチオマーの量を示している。図 10C では、灰色の斜線の丸は、(R) - アミスルプリド : (S) - アミスルプリド (85 : 15) 混合物中で示された量の (S) - アミスルプリドを送達するために必要とされる総 mg 量として、図 10C x 軸上にプロットされた図 10B からの (S) - アミスルプリドに対するデータであり、暗色の斜線の丸は、(R) - アミスルプリド : (S) - アミスルプリド (85 : 15) 混合物中で示された量の (R) - アミスルプリドを送達するのに必要とされる総 mg 量として、図 10C x 軸上にプロットされた図 10B からの (R) - アミスルプリドに対するデータであり、白色のひし形記号は、(R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する重量パーセンテージ (w/w%) 比 85 : 15 の混合物の投与に対するデータである。

10

【0056】

【図 11 - 1】図 11A ~ 11C は、(R) - アミスルプリドの結晶形態 A の様々な分析データおよび画像を示す。図 11A は DSC サーモグラムを示し；図 11B は XRPD パターンを示し；図 11C は顕微鏡画像を示す。

【図 11 - 2】図 11A ~ 11C は、(R) - アミスルプリドの結晶形態 A の様々な分析データおよび画像を示す。図 11A は DSC サーモグラムを示し；図 11B は XRPD パターンを示し；図 11C は顕微鏡画像を示す。

20

【図 11 - 3】図 11A ~ 11C は、(R) - アミスルプリドの結晶形態 A の様々な分析データおよび画像を示す。図 11A は DSC サーモグラムを示し；図 11B は XRPD パターンを示し；図 11C は顕微鏡画像を示す。

【0057】

【図 12 - 1】図 12A ~ 12D は、(S) - アミスルプリドの結晶形態 A' に対する様々な分析データおよび画像を示す。図 12A は DSC サーモグラムを示し、図 12B は XRPD パターンを示し、図 12C は顕微鏡画像を示し、図 12D は DVS 水分収着等温線を示す。

【図 12 - 2】図 12A ~ 12D は、(S) - アミスルプリドの結晶形態 A' に対する様々な分析データおよび画像を示す。図 12A は DSC サーモグラムを示し、図 12B は XRPD パターンを示し、図 12C は顕微鏡画像を示し、図 12D は DVS 水分収着等温線を示す。

30

【図 12 - 3】図 12A ~ 12D は、(S) - アミスルプリドの結晶形態 A' に対する様々な分析データおよび画像を示す。図 12A は DSC サーモグラムを示し、図 12B は XRPD パターンを示し、図 12C は顕微鏡画像を示し、図 12D は DVS 水分収着等温線を示す。

【図 12 - 4】図 12A ~ 12D は、(S) - アミスルプリドの結晶形態 A' に対する様々な分析データおよび画像を示す。図 12A は DSC サーモグラムを示し、図 12B は XRPD パターンを示し、図 12C は顕微鏡画像を示し、図 12D は DVS 水分収着等温線を示す。

40

【0058】

【図 13】図 13 は、結晶形態 A の R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル)メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド遊離塩基の NMR スペクトルである。

【0059】

【図 14】図 14 は、結晶形態 A' の S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル)メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド遊離塩基の NMR スペクトルである。

【0060】

50

【図15-1】図15Aは、結晶形態AのR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド遊離塩基のNMRスペクトルであり、図15Bは、図15Aにおけるピークの帰属に使用された番号配列を示す。

【図15-2】図15Aは、結晶形態AのR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド遊離塩基のNMRスペクトルであり、図15Bは、図15Aにおけるピークの帰属に使用された番号配列を示す。

【0061】

【図16-1】図16Aは、結晶形態AのR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド遊離塩基の¹³C NMRスペクトルであり、図16Bは、図16Aにおけるピークの帰属に使用された番号スキームを示す。

10

【図16-2】図16Aは、結晶形態AのR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド遊離塩基の¹³C NMRスペクトルであり、図16Bは、図16Aにおけるピークの帰属に使用された番号スキームを示す。

【0062】

【図17-1】図17Aは、結晶形態A'のS-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド遊離塩基のNMRスペクトルであり、図17Bは、図17Aにおけるピークの帰属に使用された番号配列を示す。

20

【図17-2】図17Aは、結晶形態A'のS-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド遊離塩基のNMRスペクトルであり、図17Bは、図17Aにおけるピークの帰属に使用された番号配列を示す。

【0063】

【図18-1】図18Aは、結晶形態A'のS-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド遊離塩基の¹³C NMRスペクトルであり、図18Bは、図18Aにおけるピークの帰属に使用された番号スキームを示す。

30

【図18-2】図18Aは、結晶形態A'のS-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド遊離塩基の¹³C NMRスペクトルであり、図18Bは、図18Aにおけるピークの帰属に使用された番号スキームを示す。

【0064】

図19A、19B、および19Cは、アミスルプリドの混合物の効果に関する分析データを示す。

【0065】

【図19-1】図19Aは、実施例5による、REM睡眠の抑制により示される5-HT₇に対する(R)-アミスルプリドの作用(暗色の丸)に関するヒト臨床試験からのデータを示し、上側のグラフのx軸は、50:50ラセミアミスルプリドであり、下側のグラフのx軸は重量パーセンテージ(w/w%)比85:15のR:S-アミスルプリドである。

40

【0066】

【図19-2】図19Bは、(S)-アミスルプリド、および(R)-アミスルプリドの(S)-アミスルプリドに対する重量パーセンテージ(w/w%)比85:15の、ドーパミンD₂受容体への結合に関するヒト臨床試験からのデータを示す。上側のグラフのx軸は50:50ラセミアミスルプリドである。上側のグラフは実施例4によるデータに基づき、D₂占有率に対して有する(S)-アミスルプリド(灰色の丸)の量を示している

50

。下側のグラフのx軸は(R) - アミスルプリドの(S) - アミスルプリドに対する85 : 15比であり、それぞれ実施例4および実施例6によるデータに基づき、D2占有率に対して有する(S) - アミスルプリド(灰色の丸)および85 : 15比(白色のひし形)の量を示している。

【0067】

【図19-3】図19Cは、(R) - アミスルプリドの(S) - アミスルプリドに対する重量パーセンテージ(w/w%)比85 : 15の混合物の投与により達成することができる30%~50%のD2受容体占有率との5-HT₇作用の実質的な重なりを示す。上側のグラフのx軸はラセミアミスルプリドの総量である。mgの記号表示は、ラセミ混合物中で示されたエナンチオマーの量を示している。灰色の斜線の丸は、実施例4から得た(S) - アミスルプリドに対するデータであり、D2占有率に対して有する(S) - アミスルプリドの作用を示している。暗色の丸は、実施例5から得た(R) - アミスルプリドに対するデータであり、5-HT₇に対して有する(R) - アミスルプリドの作用を示している。下側のグラフのx軸は85 : 15比のR : Sアミスルプリドの総量である。mgの記号表示は、85 : 15比混合物中で示されたエナンチオマーの量を示している。灰色の斜線の丸は、実施例4から得た(S) - アミスルプリドに対するデータであり、D2占有率に対して有する(S) - アミスルプリドの作用を示している。暗色の丸は、実施例5から得た(R) - アミスルプリドに対するデータであり、5-HT₇に対して有する(R) - アミスルプリドの作用を示している。白色のひし形は、実施例6から得た85 : 15比のR : Sアミスルプリドに対するデータ(D2占有率)である。

10

20

【0068】

【図20-1】図20Aおよび20Bはそれぞれ、実施例7Aの対象についてのCmaxおよびAUCの幾何平均を示し、エラーバーは95%信頼区間を表す。

【0069】

【図20-2】図20Cおよび20Dはそれぞれ、実施例7Aのパート1(白色の正方形)およびパート2(黒色の正方形)の対象についてのCmaxおよびAUCの幾何平均を示し、エラーバーは95%信頼区間を表す。図20Cおよび20Dではロット3Zに対して2個の正方形が示されており、一方の正方形は摂食状態で投与されたロット3Zに対するデータを示し、他方は絶食状態で投与されたロット3Zに対するデータを示している。表27Bを参照のこと。

30

【0070】

【図21-1】図21Aおよび21Bはそれぞれ、実施例7A、パート1の試験の対象についての平均CmaxおよびAUCを示し、エラーバーは±95%信頼区間を表す。CmaxおよびAUCに対する値は、各対象に対して、IR錠剤、すなわち、ロット1Zの組成と実質的に類似の組成を有する錠剤が投与された場合のその対象のCmaxおよびAUC値に正規化されている。

【0071】

【図21-2】図21Cは、実施例7A、パート1の試験の対象についての幾何平均Tmaxデータを示し、エラーバーは±95%信頼区間を表す。

【0072】

【図21-3】図21Dおよび21Eはそれぞれ、実施例7A、パート1(白色の正方形)およびパート2(黒色の正方形)の試験の対象についての幾何平均CmaxおよびAUCを示し、エラーバーは±95%信頼区間を表す。図21Dおよび21Eにおいて、CmaxおよびAUCに対する値は、各対象について、IR錠剤、すなわち、ロット1Zの組成と実質的に類似の組成を有する錠剤が投与された場合のその対象のCmaxおよびAUC値に正規化されている。図S21Dおよび21Eでは、ロット3Zに対して2個の正方形が示されており、一方の正方形は摂食状態で投与されたロット3Zに対するデータを示し、他方は絶食状態で投与されたロット3Zに対するデータを示す。表28Bを参照のこと。

40

【0073】

50

【図 2 1 - 4】図 2 1 F は、実施例 7 A、パート 1（白色の正方形）およびパート 2（黒色の正方形）の試験の対象についての幾何平均 T_{max} データを示し、エラーバーは ± 9.5% 信頼区間を表す。図 2 1 F では、ロット 3 Z に対して 2 個の正方形が示されており、上側の正方形は摂食状態で投与されたロット 3 Z に対するデータを示し、下側の正方形は絶食状態で投与されたロット 3 Z に対するデータを示す。

【0074】

図 2 2 A ~ 図 2 2 K は、試験で使用した即時放出製剤（ロット 1 Z）と比較した、様々な放出調節医薬組成物について実施例 7 A のヒト臨床試験から得た、時間経過による平均血漿濃度に関するデータを示す。

【0075】

【図 2 2 - 1】図 2 2 A ~ 2 2 D は、それぞれロット 1 Z、ロット 2 Z、ロット 4 Z、ロット 3 Z、およびロット 3 Z 摂食状態が投与された対象についてのデータであって、実施例 7 A のパート 1 のすべての製剤が正常に投与された対象（n = 12）についてのデータを示す。図 2 2 A は、ロット 1 Z と比較した、ロット 2 Z に関するデータを示し、図 2 2 B は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、ロット 4 Z に関するデータを示し、図 2 2 C は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、ロット 3 Z に関するデータを示し、図 2 2 D は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、対象が摂食状態（食後 30 分以内に摂取）の場合のロット 3 Z に関するデータを示す。

10

【図 2 2 - 2】図 2 2 A ~ 2 2 D は、それぞれロット 1 Z、ロット 2 Z、ロット 4 Z、ロット 3 Z、およびロット 3 Z 摂食状態が投与された対象についてのデータであって、実施例 7 A のパート 1 のすべての製剤が正常に投与された対象（n = 12）についてのデータを示す。図 2 2 A は、ロット 1 Z と比較した、ロット 2 Z に関するデータを示し、図 2 2 B は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、ロット 4 Z に関するデータを示し、図 2 2 C は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、ロット 3 Z に関するデータを示し、図 2 2 D は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、対象が摂食状態（食後 30 分以内に摂取）の場合のロット 3 Z に関するデータを示す。

20

【図 2 2 - 3】図 2 2 A ~ 2 2 D は、それぞれロット 1 Z、ロット 2 Z、ロット 4 Z、ロット 3 Z、およびロット 3 Z 摂食状態が投与された対象についてのデータであって、実施例 7 A のパート 1 のすべての製剤が正常に投与された対象（n = 12）についてのデータを示す。図 2 2 A は、ロット 1 Z と比較した、ロット 2 Z に関するデータを示し、図 2 2 B は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、ロット 4 Z に関するデータを示し、図 2 2 C は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、ロット 3 Z に関するデータを示し、図 2 2 D は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、対象が摂食状態（食後 30 分以内に摂取）の場合のロット 3 Z に関するデータを示す。

30

【図 2 2 - 4】図 2 2 A ~ 2 2 D は、それぞれロット 1 Z、ロット 2 Z、ロット 4 Z、ロット 3 Z、およびロット 3 Z 摂食状態が投与された対象についてのデータであって、実施例 7 A のパート 1 のすべての製剤が正常に投与された対象（n = 12）についてのデータを示す。図 2 2 A は、ロット 1 Z と比較した、ロット 2 Z に関するデータを示し、図 2 2 B は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、ロット 4 Z に関するデータを示し、図 2 2 C は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、ロット 3 Z に関するデータを示し、図 2 2 D は、実施例 7 A パート 1 における、ロット 1 Z と比較した、対象が摂食状態（食後 30 分以内に摂取）の場合のロット 3 Z に関するデータを示す。

40

【0076】

図 2 2 E ~ 2 2 K は、すべての対象が含まれるデータ（例えば、ロット 1 Z（IR）n = 17 に対する、ロット 2 Z（10%）n = 15 に対する、ロット 4 Z（15%）n = 14、ロット 5 Z（20%）n = 18、ロット 3 Z（25%）n = 16、ロット 3 Z（25

50

% 摂食状態) $n = 12$ 、およびロット 6 Z (40%) $n = 17$ に関するデータ)を示す。

【0077】

【図 22 - 5】図 22 E は、実施例 7 A パート 1 においてロット 2 Z または 1 Z が投与されたすべての対象についての、ロット 1 Z と比較したロット 2 Z に関するデータを示す。

【0078】

【図 22 - 6】図 22 F は、実施例 7 A パート 1 においてロット 4 Z または 1 Z が投与されたすべての対象についての、ロット 1 Z と比較したロット 4 Z に関するデータを示す。

【0079】

【図 22 - 7】図 22 G は、実施例 7 A パート 2 においてロット 5 Z または 1 Z が投与されたすべての対象についての、実施例 7 A パート 2 のロット 1 Z と比較したロット 5 Z に関するデータを示す。

10

【0080】

【図 22 - 8】図 22 H は、実施例 7 A パート 1 においてロット 3 Z または 1 Z が投与されたすべての対象についての、ロット 1 Z と比較したロット 3 Z に関するデータを示す。

【0081】

【図 22 - 9】図 22 I は、実施例 7 A パート 1 において摂食状態でロット 3 Z がまたは 1 Z が投与されたすべての対象についての、ロット 1 Z と比較した対象が摂食状態(食後 30 分以内に服用)の場合のロット 3 Z に関するデータを示す。

【0082】

【図 22 - 10】図 22 J は、実施例 7 A パート 2 においてロット 3 Z または 1 Z が投与されたすべての対象についての、ロット 1 Z と比較したロット 3 Z に関するデータを示す。

20

【0083】

【図 22 - 11】図 22 K は、実施例 7 A パート 2 においてロット 6 Z または 1 Z が投与されたすべての対象についての、ロット 1 Z と比較したロット 6 Z に関するデータを示す。

【0084】

【図 23】図 23 は、実施例 7 A 部分 1 および 2 の対象についての、IR および放出調節(MR)製剤の $Q T c F m a x$ の差異(IR - MR)を比較しており、エラーバーは $\pm 90\%$ 信頼区間を表す。

30

【0085】

【図 24 - 1】図 24 A ~ 24 D は、実施例 7 B の対象についての D2 受容体占有率に関するデータを示す；図 24 A および 24 B は、最初の投与の 27.5 \pm 1 時間後の対象についての D2 受容体占有率パーセンテージに関するデータを示し、図 24 C および 24 D は、7 回目の投与の 27.5 \pm 1 時間後の対象についての D2 受容体占有率パーセンテージに関するデータを示す。エラーバーは $\pm 90\%$ 信頼区間を表す。

【図 24 - 2】図 24 A ~ 24 D は、実施例 7 B の対象についての D2 受容体占有率に関するデータを示す；図 24 A および 24 B は、最初の投与の 27.5 \pm 1 時間後の対象についての D2 受容体占有率パーセンテージに関するデータを示し、図 24 C および 24 D は、7 回目の投与の 27.5 \pm 1 時間後の対象についての D2 受容体占有率パーセンテージに関するデータを示す。エラーバーは $\pm 90\%$ 信頼区間を表す。

40

【0086】

【図 25】図 25 は、実施例 7 B の対象についての、IR および放出調節(MR)製剤の測定された D2 受容体占有率の差異(MR - IR)を比較しており、エラーバーは $\pm 90\%$ 信頼区間を表す。

【0087】

【図 26 - 1】図 26 A は、実施例 7 A (パート 1、パート 2、およびパート 1 & 2 の組み合わせ) および実施例 7 B から正規化した $C m a x$ データを示す。実施例 7 A の対象についての $C m a x$ は、各対象に対して、IR 錠剤(すなわちロット 1 Z の組成と実質的に類似の組成を有する錠剤)が投与された場合のその対象の $C m a x$ 値を正規化している。

50

実施例 7 B の正規化された C m a x データは、ロット 1 Z の組成に実質的に類似の組成を有する I R 錠剤が投与された対象の幾何平均 C m a x により正規化されたロット 3 Z の組成に実質的に類似の、放出調節 (M R) 組成が投与された対象の幾何平均 C m a x である。エラーバーは ± 9 0 % 信頼区間を表す。

【 0 0 8 8 】

【 図 2 6 - 2 】 図 2 6 B は、1 日目、3 日目および 7 日目に測定された実施例 7 B の正規化された C m a x データを示し、ロット 3 Z の組成と実質的に類似の、放出調節 (M R) 組成物が投与された対象の幾何平均 C m a x は、ロット 1 Z の組成と実質的に類似の組成を有する I R 錠剤が投与された対象の幾何平均 C m a x で正規化されている。エラーバーは ± 9 0 % 信頼区間を表す。

10

【 0 0 8 9 】

【 図 2 7 - 1 】 図 2 7 A は、実施例 7 A (パート 1、パート 2、およびパート 1 & 2 の組み合わせ) および実施例 7 B (1 日目と 7 日目の組み合わせ) から得た、正規化された A U C データを示す。A U C 0 - I N F 値は実施例 7 A の対象に使用され、A U C 0 - 2 4 は実施例 7 B の対象に使用される。実施例 7 A の対象についての A U C は、各対象に対して、I R 錠剤 (すなわちロット 1 Z の組成と実質的に類似の組成を有する錠剤) が投与された場合のその対象の A U C 値に正規化されている。実施例 7 B の正規化された A U C データは、ロット 1 Z の組成と実質的に類似の組成を有する I R 錠剤が投与された、実施例 7 B の対象の幾何平均 A U C により正規化された、ロット 3 Z の組成と実質的に類似の放出調節 (M R) 組成物が投与された対象の幾何平均 A U C である。エラーバーは ± 9 0 % 信頼区間を表す。

20

【 0 0 9 0 】

【 図 2 7 - 2 】 図 2 7 B は、1 日目および 7 日目に測定した、実施例 7 B の正規化された A U C 0 - 2 4 データを示し、ロット 3 Z の組成と実質的に類似の放出調節 (M R) 組成物が投与された対象の幾何平均 A U C 0 - 2 4 は、ロット 1 Z の組成と実質的に類似の組成を有する I R 錠剤が投与された対象の幾何平均 A U C 0 - 2 4 で正規化されている。エラーバーは ± 9 0 % 信頼区間を表す。

【 0 0 9 1 】

【 図 2 8 - 1 】 図 2 8 A は、1 日の投与後の、時間の関数としてアミスルプリド血漿濃度 (白色の丸) を、時間の関数として D 2 受容体占有率 (白色のひし形) と比較した、単一の対象についてのデータを示す。

30

【 0 0 9 2 】

【 図 2 8 - 2 】 図 2 8 B は、実施例 7 B で測定された、観察された D 2 受容体占有率 (白色の丸、1 日の総投与量が示されている) と予測された蓄積 (実線、予測のための用量が示されている) とを比較している。

【 0 0 9 3 】

【 図 2 9 】 図 2 9 は、(R) - アミスルプリド形態 A に対する単結晶構造の決定に基づき算出した X R P D を示す。

【 0 0 9 4 】

【 図 3 0 】 図 3 0 は、(S) - アミスルプリド形態 A ' に対する単結晶構造の決定に基づき算出した X R P D を示す。

40

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 9 5 】

本明細書における「一実施態様」、「ある実施態様」、「一態様」または「ある態様」への言及は、実施態様または態様に関連して記載されている項目、特徴、構造または特性が、本教示の少なくとも 1 つの実施態様または態様に含まれることを意味する。

【 0 0 9 6 】

本明細書で使用される、「アミスルプリド」の記述は、明確にさらに限定されない限り、R - アミスルプリドおよび S - アミスルプリドの均等混合物、純粋な R - アミスルプリド、純粋な S - アミスルプリド、ならびに R - アミスルプリドおよび S - アミスルプリド

50

の不均衡混合物を含む、任意のエナンチオマー比のアミスルプリドを指す。さらに、本明細書で使用される、「アミスルプリド」の記述は、明確にさらに限定されない限り、アミスルプリドの薬学的に許容される塩を含む。本明細書で使用される場合、「ラセミアミスルプリド」という用語は、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドの重量に対して50:50の混合物を指す。

【0097】

本明細書で使用される、「持続放出性薬剤」という用語は、長時間にわたってアミスルプリドが放出されるように、固体経口剤形製剤のアミスルプリドが胃で溶解する速度を低下させる賦形剤を意味する。持続放出性薬剤は、ポリマーコーティング、ポリマーマトリックス系、酵素活性化系、物理的条件、例えばpHの変化に応答する系、親水性の作用剤、疎水性の作用剤などを含むが、それらに限定されない。

10

【0098】

本明細書で使用される、「QT間隔」という語句は、Fridericiaの式 $QTcF = QT / \sqrt{RR}$ を使用して判定される心拍補正QT間隔を指し、すなわち本明細書の「QT間隔」は、QTcFを指す。本明細書で使用される、「QT間隔延長」という語句は、基準値のQTcF間隔に対するQTcF間隔の変化、すなわち($QTcF$)を指す。

【0099】

本明細書で使用される、「摂食状態」という用語は、食事摂取直後の代謝状態を指す。摂食状態の薬物動態学的パラメーター、例えば、 C_{max} 、 T_{max} 、AUCは、以下のように測定され得る。少なくとも10時間の夜間絶食後に、対象は、タンパク質、炭水化物および脂質からそれぞれ150、250および400~600カロリーを含む食事を摂取する。この食事は、薬物製品の投与約30分前に摂取されるべきであり、対象は、この食事を30分以下で食べるべきである。食料は、投与後少なくとも4時間は与えるべきではない。水は、薬物製品投与の1時間前後を除いて、必要に応じて与えてよい。

20

【0100】

本明細書で使用される、「薬学的に許容される塩」という用語は、正しい医学的判断の範囲内にあり過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずに、ヒトおよび下等動物の組織との接触での使用に好適であり、かつ妥当なベネフィット/リスク比に見合っている塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野にて周知である。例えば、S. M. Berg et al.は、詳細にはJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19で、薬学的に許容される塩について記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機および有機の酸および塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸と、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸と形成される、あるいは当技術分野で使用される他の方法、例えばイオン交換を使用することにより形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。薬学的に許容される対イオンは、医薬製剤の調製に好ましいが、他のアニオンは、合成中間体として完全に許容できる。

30

40

【0101】

50

本明細書で使用される、投与が想定される「対象」という用語は、医薬品の試験に使用されるヒト（すなわち、ある年齢群の男性または女性、例えば、小児対象（例えば、幼児、子供、青年）または成人対象（例えば、若年成人、中年成人または高齢者））および/または他の霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）；および哺乳動物を含むが、それに限定されない。

【0102】

特に明記されない限り、「含む (includes)」（または任意のそのバリエーション、例えば「含む (include)」、「含む (including)」）という文言は、限定されないことを意図している。例えば、「Aは、1、2および3を含む」は、Aは、1、2および3を含むが、それらに限定されないことを意味する。

10

【0103】

本明細書で使用される、「治療 (treatment)」、「治療する (treat)」、および「治療すること (treating)」という用語は、疾患、病態または障害の1つまたは複数の兆候または症状を軽減すること、阻害すること、および/または低減させることを指す。様々な実施態様において、治療は、1つまたは複数の症状が発症した後で施されてもよい。治療はまた、症状が解消した後、例えばその再発を防止する、または遅延させるために継続してもよい。

【0104】

本明細書で使用される、「治療指数」という用語は、薬物の、治療効果をもたらす量と、1つまたは複数の望ましくない効果、例えば有害事象および/または副作用を引き起こす量の比較である。

20

【0105】

本明細書で使用される、「遊離塩基に対して」という語句は、アミスルプリド（RおよびS - アミスルプリド）の量が、アミスルプリド遊離塩基の分子量を基準として測定されることを指す。特に明記されない限り、アミスルプリド（例えば、ラセミ、R、SまたはRおよびSアミスルプリドの不均等混合物）に関して本明細書に記載されている重量は、遊離塩基を指す。例えば、重量に対してR : S - アミスルプリドが85 : 15比の混合物では、アミスルプリドの量は、特に明記されない限り、RおよびS - アミスルプリド遊離塩基の分子量に基づいて測定される。

【0106】

本明細書に記載の化合物は、同位体を含み得る。同位体は、同一の原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。例えば、水素の同位体は、三重水素および重水素を含む。いくつかの実施態様において、化合物の1個または複数の原子は、天然または非天然存在度の原子の同位体で置き換えられ得る、または置換され得る。いくつかの実施態様において、本開示の化合物における1個または複数の水素原子は、重水素に置き換えられ得る、または置換され得る。

30

【0107】

特に明記しない限り、本明細書で使用される、「約」という用語は、数値または値の範囲と一緒に使用される場合、挙げられている値または値の範囲の5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%または0.1%まで変動してよい。いくつかの実施態様において、数値または値の範囲は、5%まで変動する。

40

【0108】

特に明記しない限り、本明細書で使用される、「治療上有効な」という用語は、本発明の医薬組成物と一緒に使用される場合、例えば、研究者または医師により求められるまたは望まれる生物学的または医学的反応、例えば疾患、症候群、病態、愁訴、障害もしくは副作用の改善した治療、治癒、予防または排除、または疾患、愁訴もしくは障害の進行の低下を意味する。「治療上有効な量」という用語は、本発明の医薬組成物と一緒に使用される場合、治療的に有効である医薬または有効医薬成分の量を意味する。例えば、様々な態様および実施態様において、鬱病性障害（例えば双極性障害に関連する鬱病エピソード

50

)を治療するための治療上有効な量は、(例えば本明細書で測定され、記載されている)20%から約60%のドーパミンD2受容体の平均占有率約を提供する量である。様々な態様および実施態様において、鬱病性障害(例えば双極性障害に関連する鬱病エピソード)を治療するための治療上有効な量は、Montgomery - sberg Depression Rating Scale (MADRS)および/または自己評価版MADRS-Sを用いる質問票での全体のスコアにおける低下により測定される、鬱症状を抑える量である。

【0109】

「治療上有効な血漿濃度」という用語は、本発明の医薬組成物と一緒に使用される場合、治療的に有効である有効医薬成分の血漿濃度を意味する。

10

【0110】

本明細書に明白に記載されていない他の略語は、当技術分野におけるその通常の意味を有する。

【0111】

AUCおよびAUC_{0-∞}は、当技術分野の技術常識で決定されると理解すべきである。具体的には、AUC_{0-∞}は、式： $AUC_{0-∞} = \frac{C_{last}}{z}$ (式中：「最後」は、血漿濃度(C)が測定された最後の時点であり、zは、血漿濃度曲線の末端(対数線形)部分に関連する一次速度定数である)から決定される。

zの値は、血漿濃度データの時間vs.対数線形回帰分析により決定された。

【0112】

本開示は、アミスルプリドのエナンチオマーの不均等混合物を含む医薬組成物の放出調節剤、アミスルプリドのエナンチオマーの不均等混合物の放出調節剤を含む、障害を治療するための医薬、アミスルプリドのエナンチオマーの不均等混合物を含む医薬組成物の放出調節剤で対象における障害を治療する方法、ならびに対象におけるドーパミンD2活性およびセロトニン5-HT7活性を、アミスルプリドのエナンチオマーの不均等混合物を含む放出調節剤で阻害する方法に関する。

20

【0113】

様々な態様において、医薬および方法が治療する障害は、精神障害；気分障害；鬱病性障害；大鬱病性障害の補助的処置として；双極性障害；双極性鬱病；統合失調症；統合失調症の陰性症状；治療抵抗性鬱病(TRD)；統合失調感情障害；不安障害；強迫性障害；神経認知障害に関連する行動障害；行為障害；神経障害；薬物誘発性運動障害；および運動不全の1つまたは複数を含む。

30

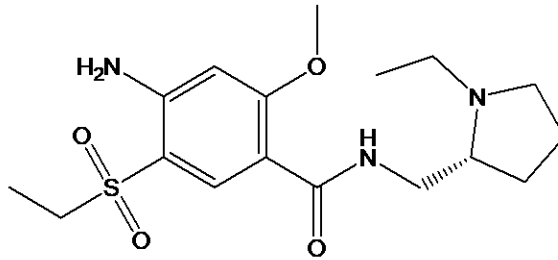
【0114】

アミスルプリドは、単一の不斉中心を有し、結果として2つのエナンチオマー形態として存在する：R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド((R)-(+) - 4-アミノ-N-[(1-エチルピロリジン-2-イル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドとも呼ばれ、またIUPAC名で4-アミノ-5-(エタンサルホニル)-N-{[(2R)-1-エチルピロリジン-2-イル]メチル}-2-メトキシベンズアミドとも呼ばれる)、本明細書では(R)-(+) - アミスルプリドまたは(R) - アミスルプリドと略される；およびS-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド((S)-(-) - 4-アミノ-N-[(1-エチルピロリジン-2-イル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドとも呼ばれ、IUPAC名で4-アミノ-5-(エタンサルホニル)-N-{[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]メチル}-2-メトキシベンズアミドとも呼ばれる)、本明細書では(S)-(-) - アミスルプリドまたは(S) - アミスルプリドと略される。これらの2つのエナンチオマー形態は、以下の化学構造を有する：

40

50

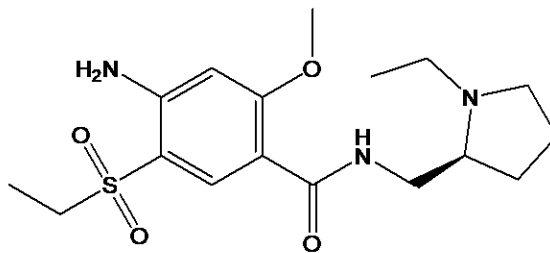
【化 2】



R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチル
 スルホニル)-2-メトキシベンズアミド
 (R)-アミスルプリド

10

【化 3】



S-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチル
 スルホニル)-2-メトキシベンズアミド
 (S)-アミスルプリド

20

を有する。

【0115】

ドーパミン D₂ 関連副作用は、臨床経験から周知である。占有率が 80% の閾値を超える場合、錐体外路副作用の発生率は上昇することが観察されており、試験により、約 70 ~ 75% の占有率でさえ錐体外路副作用が発生することが示されている (G. Grunder, et al., *Nature*, 8, 198-202, (2009); Nyberg, et al., *Am. J. Psychiatry*, 156, 873-875 (1999); Farde, et al. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 538-544 (1992))。しかし、極めて高い D₂ / 3 受容体占有率は、統合失調症の陽性症状に対する有効性に関連するだけではなく、一般的に必要とされており、ドーパミン受容体アンタゴニストの抗精神病効果は、60 から 80% の線条体 D₂ / 3 受容体占有率の治療域内で発生すると考えられている (G. Grunder, et al., *Nature*, 8, 198-202, (2009))。

30

【0116】

ドーパミン D₂ 関連副作用は、ラセミアミスルプリドでの臨床経験からも公知であり、錐体外路症状 (EPS)、遅発性ジスキネジア (TD)、およびアカシジアを含む。(C. Coulouvrat et al., *International Clinical Psychopharmacology*, Vol 14, No. 4, 209-218 (1999))。一般に、約 67% を超える D₂ 占有率により、用量に応じて臨床的な利益に寄与する基本的な 5-HT₇ 薬力学の能力を限定する副作用が生じると決定された (Farde, et al. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 538-544 (1992))。D₂ 占有率の影響は年齢に関連し、EPS 事象は、約 60% の占有率の高齢アルツハイマー病患者で特に見られ；臨床的に有意義な反応は、43% の占有率で見られた (Reeves et al., *Brain*, 140, 1117-1127)。類似した結果は、一般に高齢患者でも得られた (Uchida et al., *The American J. of Geriatric Psychiatry*, 22 (1) 1007-1016)。

40

【0117】

選択的セロトニン 5-HT₇ アンタゴニストは、げっ歯類およびヒトにおいて、急速眼

50

球運動 (REM) 睡眠を調節することも公知である (Bonaventure et al, 2012)。一般に、REMの抑圧は、ヒト用量を選択するために適切なセロトニン作動性抗鬱薬様活性のトランスレーショナルバイオマーカーと理解される。5-HT₇受容体は、様々な薬理的ツール(受容体特異的アゴニストおよびアンタゴニスト)を通して、またロックアウトモデルの使用を通して、睡眠の中枢制御および概日リズム、気分および認知に与ることが示されている。これらの同一の3つのドメインは、気分障害、例えば大鬱病性障害および双極性障害、ならびに精神障害で重大に損なわれることが多い。

【0118】

本発明者らは、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を有する様々な放出調節剤により、同等の即時放出剤と比較して、(例えば双極性障害、双極性障害に関連する鬱病エピソード、および/または鬱病の治療において)実質的に類似した、または改善した有効性が得られる一方、望ましくない副作用、例えば薬物誘発性QT延長および/またはより高いレベルのドーパミンD₂受容体遮断に関連するものが抑制されることを実証した。

10

【0119】

心臓の鼓動は、イオンベースの脱分極および再分極から生じる、心筋の興奮および収縮の正確にコントロールされた規則的な間隔の波による。脱分極および再分極中の電流は、電波を測定する特定の位置で体に配した導線により測定できる(心電図)。心電図におけるP波は、心房における脱分極の波を表す。心房全体が脱分極されるようになると、波はゼロへ戻り、0.1秒後、完全に脱分極した心室は、心電図(ECG)で見られるQRS複合体が生じる。QRS複合体の3つのピークは、電流が心室に広がる様式による。QRS複合体には、心室のT波または再分極が続く。QT間隔は、QRS複合体の始まりから標準ECGでのT波の終了までにより測定される。QT間隔は、心筋細胞の再分極相(または心室の脱分極および再分極)が完了するまでの持続時間を表す。QT間隔の延長により、心室性不整脈および急死に至るおそれがある。

20

【0120】

アミスルプリドは、QT間隔延長を誘発することが周知の薬物であり、これは、血漿中濃度で延長の実質的に直線的な増加を証明している(Taubel et al., Br. J. Clin. Pharmacology, 83, pp. 339-348 (2017)を参照されたい)。薬物誘発性QT延長に関連する危険も周知であり:「少なくとも500ミリ秒のQT間隔は、一般的に、トルサードポアンツのより高い危険性と相互に関連付けられることを示すが、不整脈の危険性を含まないと考えられる、そのQT間隔の延長を下回る規定の閾値は存在しない」(Al-Khatib et al., JAMA, 289 (16), pp 2120-2127 (2003)を参照されたい)。したがって、副作用、例えばQT間隔延長を抑える、より優れたアミスルプリド製剤が必要とされている。

30

【0121】

様々な態様および実施態様において、(R)-(+) - アミスルプリドの量が(S)-(-) - アミスルプリドの量より多い、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリドの不均等混合物、または薬学的に許容されるそれらの塩を含み、これにより、(S)-(-) - アミスルプリドの気分安定化活性を維持し、同等の即時放出剤に関連する望ましくない副作用を抑えながら、(R)-(+) - アミスルプリドの抗鬱活性が得られる様々な放出調節剤、方法および医薬が提供される。様々な態様および実施態様において、放出調節剤は、(S)-(-) - アミスルプリドに関連するより高いレベルのドーパミンD₂受容体遮断に関連する望ましくない副作用を抑える。様々な態様および実施態様において、放出調節剤は、アミスルプリドの両方のエナンチオマーに関連する薬物誘発性QT延長の望ましくない副作用を抑える。

40

【0122】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物が、(R)-(+) - アミスルプリドの量が(S)-(-) - アミスルプリドの量より多い、(R)-(+) - アミスルプ

50

リドおよび(S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固体経口剤形で提供される。様々な実施態様において、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤は、1つまたは複数の持続放出性薬剤を含む。

【0123】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物が対象集団に投与される場合、これにより、投与後12時間の期間で、(a)アミスルプリド10mg当たり約0.45ミリ秒(ms)未満；(b)アミスルプリド10mg当たり約0.30ミリ秒(ms)未満；(c)アミスルプリド10mg当たり約0.20ミリ秒(ms)未満；(d)アミスルプリド10mg当たり約0.15ミリ秒(ms)未満；(e)アミスルプリド10mg当たり約0.10ミリ秒(ms)未満；(f)アミスルプリド10mg当たり約0.05ミリ秒(ms)未満；または(g)アミスルプリド10mg当たり約0.02ミリ秒(ms)未満の最大QT間隔延長を提供する。

10

【0124】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物は、同等の即時放出製剤のものに比べて、対象集団への投与後約12時間の期間での集団の平均の最大QT間隔延長を短縮することができる。

【0125】

例えば、様々な実施態様において、対象集団に投与された放出調節組成物は、表25に記載され、そして、放出調節組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物のものよりも(a)少なくとも約75%、少なくとも約70%、少なくとも約65%、少なくとも約60%、少なくとも約55%または少なくとも約50%短い、投与後約12時間の期間での集団の平均最大QT間隔延長をもたらす。

20

【0126】

QT間隔を測定する多彩な方法が医学分野で公知である。QT間隔は、心室脱分極および後続の再分極の持続時間を表す。本明細書では、以下の方法を使用して、「QT間隔延長」を判定する。心電図(ECG)は、デジタル12誘導Holter ECGデバイス(例えば、Mortara H12+、Mortara Instruments、Milwaukee、WI)を使用して、試料1000例/秒(1000Hz)のサンプリング速度で記録される。Holter ECGの記録は、評価される有効医薬成分(API)の投与の少なくとも約1時間前にスタートし、少なくとも投与後12時間、好ましくは24時間まで続けた。少なくとも以下の時点で、かつその時点の7分以内に10回のECG反復測定を行う：投与前(基準値)45、30、および15分、ならびに投与後1、2、3、4、6、8、10、および12時間(また適宜24時間)。心拍は測定に影響を与え得るので、対象は、測定中に仰臥位である。

30

【0127】

本明細書における、APIでのQT間隔延長の判定は、形態学的異常、例えばP波、QRS複合体、ST部分、T波、U波、リズムおよび軸を呈するECGを排除すべきである。

【0128】

ECGは、資格要件を満たした心臓専門医により読まれ、かつ解釈されるべきである。QT間隔は、QRS複合体の開始(QRS複合体の最初の偏位)からT波が等電基準値に戻る点まで測定される。T波の終了は、T波の下行部分(正のT波)と等電位線の交差点と同定される。T波が基準値に戻る前に、U波がT波に干渉する場合、QT間隔はT波とU波との間における底として測定される。T波の下行部分に対する第2の偏位が、T波またはU波の一部であるかどうかは明らかではない場合、QT間隔に含まれる(例えば、Panicker GK, et al., "Intra- and interreader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory." J Electrocardiol. 2009; 42:348-52)を参照されたい。

40

【0129】

50

通常のリズム中に少なくとも3つの連続した複合体を伴う、単独の誘導における最初の5拍は、QTおよび先行するRR間隔を測定するために使用される。PR間隔およびQRS持続時間の測定は、適切な誘導で行われる。心拍(HR)は、平均RR値から計算される。QT間隔は、心拍との反比例関係を有し、心拍の増加を短縮する。QT間隔が心拍の変化に応じて変動するとき、心拍の補正式を使用して、QTc間隔として公知の補正值とは無関係に、測定QT間隔を心拍に変換する。QTc値は、60bpmの標準化された心拍でQT間隔を表すことを意図している。

【0130】

QT間隔値は、Fridericiaの式 $QTcF = QT / \sqrt{RR}$ を使用して、心拍の効果に対して補正される。所定の時点のQTcFは、その時点の平均QT値および平均RR間隔値から計算される。QT間隔延長は、計算したQTcF値を使用して、基準値からの平均変化と判定される。したがって、時点における「QT間隔延長」は、基準値からの平均QTcF変化(QTcF)である。

10

【0131】

Bazett(QTcB)の式 $QTcB = QT / \sqrt{RR}$ は、別の慣用補正式の製剤であるが、Bazettの式は、心拍の効果に対して十分に補正せず、かつ高い心拍を過剰補正することが公知のため、Bazettの式の代わりにQTcFが、QT延長を評価するために本明細書で選択されたことが理解されるべきである(例えば、Davey P., "How to correct the QT interval for the effects of heart rate in clinical studies." J. Pharmacol Toxicol Methods.2002; 48; 3-9を参照されたい)。二重盲検臨床試験において、プラセボは、QTcFの基準値からの変化(QTcF)を調整したが、基準値からの平均QTcF変化(QTcF)は、判定に二重盲検プロトコルを必要としないので、ここで使用するために選択され、プラセボを活用しない通常の来院中のECG測定を必要としないことも理解されるべきである。

20

【0132】

放出調節製剤

【0133】

様々な態様および実施態様において、固体経口剤形の放出調節組成物は、(R)-(+) - アミスルプリドの量が(S)-(-) - アミスルプリドの量より多い、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩;ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む。様々な実施態様において、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤は、1つまたは複数の持続放出性薬剤を含む。

30

【0134】

様々な態様および実施態様において、アミスルプリドは、結晶形態Aおよび/または形態A'の1つまたは複数のアミスルプリドのエナンチオマーを含む。

【0135】

様々な実施態様において、放出調節組成物は、本発明においてさらに詳細に記載されている、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリドの異なる多形体((R)-アミスルプリドの遊離塩基結晶形態は形態Aと称し、(S)-アミスルプリドの遊離塩基結晶形態は形態A'と称する)を活用する。様々な実施態様において、エナンチオマーのアミスルプリドは、高い多形体純度、キラル純度、および化学純度の1つまたは複数を用意する。様々な実施態様において、有効医薬成分(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドのうち1つまたは両方は、それぞれ形態Aおよび形態A'の結晶性化合物である。

40

【0136】

アミスルプリドエナンチオマーが、ある重量で存在するといわれ、そのようなエナンチオマーのアミスルプリドが、薬学的に許容されるそれらの塩として提供される場合、その重量は、塩部分を除いたアミスルプリドエナンチオマー部分を指し、それが遊離塩基であると理解されるべきである。したがって、(R)-(+) - アミスルプリドと(S)-(-) -

50

-) - アミスルプリドの重量比が言及される場合、とりわけ、アミスルプリドエナンチオマーの1つのみが、薬学的に許容されるそれらの塩として存在する場合、またはアミスルプリドエナンチオマーが、別の薬学的に許容される塩として存在する場合、これは、いかなる塩部分も除いたアミスルプリド部分のみの重量比であることが理解されるべきである。

【0137】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物は、総量約25mgから約1000mg、約50mgから約750mg、約50mgから約300mgまたは約100mgから約300mgのアミスルプリドを含む。

【0138】

様々な実施態様において、組成物は、遊離塩基の重量で約65：35から約90：10、遊離塩基の重量で約80：20から約88：12の範囲、または遊離塩基の重量で約85：15である比の、(R) - (+) - アミスルプリドと(S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を含む。

【0139】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物は、遊離塩基の重量で総量約100mgから約1000mg、約150mgから約800mg、約100mgから約150mg、約150mgから約200mg、約200mgから約300mg、約300mgから約400mg、約400mgから約500mg、約600mgから約700mg、約700mgから約800mg、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mgまたは約800mgのアミスルプリドを含む。そのような組成物では、(R) - (+) - アミスルプリドと(S) - (-) - アミスルプリドの比は、遊離塩基の重量で約65：35から約90：10、遊離塩基の重量で約80：20から約88：12の範囲、または遊離塩基の重量で約85：15である。

【0140】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物は、遊離塩基の重量で約85mgから約600mgの(R) - (+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩、遊離塩基の重量で約15mgから約100mgの(S) - (-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩を含み、放出調節組成物における(R) - (+) - アミスルプリドと(S) - (-) - アミスルプリドのエナンチオマー比は、遊離塩基の重量で約65：35から約88：12である。

【0141】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物は、遊離塩基の重量で約170mgから約340mgの(R) - (+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩、遊離塩基の重量で約30mgから約60mgの(S) - (-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩を含み、放出調節組成物における(R) - (+) - アミスルプリドと(S) - (-) - アミスルプリドのエナンチオマー比は、遊離塩基の重量で約65：35から約88：12である。

【0142】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物は、遊離塩基の重量で約170mgの量の(R) - (+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；および遊離塩基の重量で約30mgの量の(S) - (-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩を含む。

【0143】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物は、遊離塩基の重量で約340mgの量の(R) - (+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；および遊離塩基の重量で約60mgの量の(S) - (-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩を含む。

【0144】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物は、(R) - (+) - アミスルプ

10

20

30

40

50

リドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を、遊離塩基の重量で約 65 : 35 から約 90 : 10 ; 約 75 : 25 から約 88 : 12、および約 80 : 20 から約 88 : 12 の R - アミスルプリドと S アミスルプリドの比にて含む。

【 0 1 4 5 】

様々な態様および実施態様において、(R) - アミスルプリドと (S) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の比は、遊離塩基の重量で約 65 : 35、約 66 : 34、約 67 : 33、約 68 : 32、約 69 : 31、約 70 : 30、約 71 : 29、約 72 : 28、約 73 : 27、約 74 : 26 または約 75 : 25 である。

【 0 1 4 6 】

様々な態様および実施態様において、(R) - アミスルプリドと (S) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の比は、遊離塩基の重量で約 80 : 20、約 81 : 19、約 82 : 18、約 83 : 17、約 84 : 16、約 85 : 15、約 86 : 14、約 87 : 13、約 88 : 12、約 89 : 11 または約 90 : 10 である。

【 0 1 4 7 】

様々な態様および実施態様において、(R) - アミスルプリドと (S) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の比は、遊離塩基の重量で約 80 : 20、または遊離塩基の重量に対して約 85 : 15 である。

【 0 1 4 8 】

薬学的に許容される賦形剤は、1つまたは複数の結合剤、バルク剤、緩衝剤、充填剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、可塑剤、増粘剤または粘度低下剤、乳化剤、抗粘着剤、懸濁剤、防腐剤、抗酸化剤、不透明剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、味覚マスキング剤、芳香剤、香味剤、希釈剤、および薬物の見栄えを洗練させる、または本明細書に記載されている放出調節組成物を含む医薬もしくは医薬製品の製造を助ける他の公知の添加剤を含むが、それらに限定されないことが理解されるべきである。担体および賦形剤の例は、例えば、Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 で詳細に記載されている。

【 0 1 4 9 】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバントまたはビヒクルを含み、固体経口剤形として製剤される。様々な実施態様において、固体経口剤形は、散剤、錠剤、カプレット剤またはカプセル剤の形態である。様々な実施態様において、固体経口剤形は、錠剤を含み、様々な実施態様において、固体経口剤形は、カプセル剤を含む。

【 0 1 5 0 】

様々な実施態様において、放出調節組成物は、1日1回、2回、3回または4回で投与されるように(例えば活性分量に関して)製剤化される。

【 0 1 5 1 】

(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の総量は、単一の投与単位形態、例えば単一の錠剤、カプセル剤で得られる必要はないことが理解されるべきである。様々な実施態様において、放出調節組成物は、例えば、2つの投与単位形態の投与が、(R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリドを組み合わせた所望の量のアミスルプリドの投与になるような投与単位形態で得られる。

【 0 1 5 2 】

例えば、様々な実施態様において、約 100 mg (100 mg 錠剤 / カプセル剤) の (R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリドを組み合わせた総量を含み、かつ約

10

20

30

40

50

85 mg の (R) - アミスルプリドおよび約 15 mg の (S) - アミスルプリドを含む投与単位形態が得られる。したがって、100 mg のアミスルプリド混合物を含有するこれらの錠剤 / カプセル剤 2 つの投与は、約 200 mg の (R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリドを組み合わせた総量の投与になる一方；これらの錠剤 / カプセル剤 4 つの投与は、約 400 mg の (R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリドを組み合わせた総量の投与になる。賦形剤および持続放出性薬剤を添加し、例えば 100 mg のアミスルプリドを含有する錠剤は、100 mg 超の重さになることはさらに理解されるべきである。

【0153】

様々な態様および実施態様において、すべての賦形剤は、それぞれの米国薬局方 (U S P)、日本薬局方 (J P)、日本医薬品添加物規格 (J P E)、欧州薬局方 (P h . E u r .) および / または国民医薬品集 (N F) モノグラフに準拠する。

10

【0154】

放出調節組成物は、様々な実施態様において、投与の容易さおよび投与量の均一性のため、投与単位形態で製剤される。「投与単位形態」という表現は、本明細書で使用される場合、処置される対象に適切な作用剤の物理的に個別の単位を指す。

【0155】

錠剤製剤

【0156】

様々な実施態様において、放出調節組成物は、顆粒内成分 (顆粒) および顆粒外成分を含む錠剤の形態の固体経口剤形として得られ、顆粒内成分は、(a) 遊離塩基の重量に対して、60 : 40 から 40 : 60 ; 65 : 35 から 90 : 10、80 : 20 から 88 : 12 または 85 : 15 の R : S アミスルプリドの比の、(R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリドの混合物の形態のアミスルプリド、ならびに (b) 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み；顆粒外成分は、持続放出性薬剤を含む。

20

【0157】

様々な実施態様において、顆粒は、約 60 重量% から約 80 重量% の (R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリドの混合物の形態のアミスルプリド、約 10 重量% から約 30 重量% の充填剤、約 1 重量% から約 5 重量% の結合剤を含み；すべての重量パーセンテージは、処理中に除去されるいかなる溶媒 (例えば水) も除く。様々な実施態様において、得られた錠剤 (顆粒と顆粒外成分) は、錠剤の総重量に対して約 20 % から約 70 % の顆粒、錠剤の総重量に対して約 10 % から約 50 % の持続放出性薬剤、ならびに、錠剤の総重量に対して約 6 % から約 60 % の組み合わせた量の顆粒外および顆粒内両方の充填剤を含む。様々な実施態様において、顆粒外および顆粒内両方の充填剤を組み合わせた量は、錠剤の総重量に対して約 10 % から約 50 % である。

30

【0158】

様々な実施態様において、顆粒は、約 60 重量% から約 80 重量% のアミスルプリドの両方のエナンチオマー、約 10 重量% から約 30 重量% の充填剤、約 1 重量% から約 5 重量% の結合剤を含み；すべての重量パーセンテージは、処理中に除去されるいかなる溶媒 (例えば水) も除く。

40

【0159】

様々な実施態様において、顆粒は、合計約 70 重量% から約 80 重量% のアミスルプリドの両方のエナンチオマー、約 20 重量% から約 25 重量% の充填剤、約 1 重量% から約 5 重量% の結合剤を含み；すべての重量パーセンテージは、処理中に除去されるいかなる溶媒 (例えば水) も除く。

【0160】

なおさらなる実施態様において、顆粒は、約 75 重量% のアミスルプリドの両方のエナンチオマー、約 22 重量% の充填剤、約 3 重量% の結合剤を含み；すべての重量パーセンテージは、処理中に除去されるいかなる溶媒 (例えば水) も除く。

【0161】

50

様々な実施態様において、得られた錠剤（顆粒と顆粒外成分）は、錠剤の総重量に対して約20%から約70%の顆粒、錠剤の総重量に対して約10%から約50%の持続放出性薬剤、ならびに錠剤の総重量に対して約6%から約60%の組み合わせた量の顆粒外および顆粒内両方の充填剤を含む。

【0162】

様々な実施態様において、組み合わせた量の顆粒外および顆粒内両方の充填剤は、錠剤の総重量に対して約10%から約50%である。いくつかの実施態様において、得られた錠剤（顆粒と顆粒外成分）は、錠剤の総重量に対して約20%から約70%の顆粒、錠剤の総重量に対して約10%から約50%の持続放出性薬剤、約0%から約60%の顆粒外充填剤、および錠剤の総重量に対して約0%から約2%の滑沢剤を含む。

10

【0163】

様々な実施態様において、得られた錠剤（顆粒と顆粒外成分）は、錠剤の総重量に対して約45%から約65%の顆粒、錠剤の総重量に対して約10%から約35%の持続放出性薬剤、および錠剤の総重量に対して約0%から約40%の顆粒外充填剤、および錠剤の総重量に対して約0%から約2%の滑沢剤を含む。

【0164】

様々な態様および実施態様において、顆粒における充填剤および結合剤を組み合わせた重量パーセンテージの合計に対するアミスルプリドの両方のエナンチオマーの重量パーセンテージの比は、約3:1である。

【0165】

様々な態様において、顆粒外の充填剤および持続放出性薬剤を組み合わせた重量パーセンテージの合計に対するアミスルプリドの両方のエナンチオマーの重量パーセンテージの比は、約1:1から1:0.8である。

20

【0166】

様々な態様および実施態様において、造粒顆粒は、約180ミクロンから約250ミクロン、約170ミクロンから約190ミクロン、約175ミクロンから約185ミクロン、約180ミクロンから約205ミクロン、約205ミクロンから約220ミクロンまたは約220ミクロンから約240ミクロンのD50粒径を示す。

【0167】

様々な態様および実施態様において、ブレンドした顆粒と顆粒外成分は、約180ミクロンから約250ミクロン、約80ミクロンから約120ミクロン、約90ミクロンから約110ミクロン、約180ミクロンから約205ミクロン、約205ミクロンから約220ミクロンまたは約220ミクロンから約240ミクロンのD50粒径を示す。

30

【0168】

なおさらなるいくつかの態様および実施態様において、ブレンドした顆粒と顆粒外成分は5~15kNの圧縮力で圧縮され、硬度約70Nから約170Nを有する錠剤を製造する。

【0169】

200mgマトリックス錠剤製剤の様々な実施態様において、(R)-アミスルプリド、(S)-アミスルプリドおよびD-マンニトールは、スクリーンミルで別々に碎塊する。碎塊した(R)-アミスルプリド、碎塊した(S)-アミスルプリド、碎塊したD-マンニトール、および部分アルファ化デンプンを、高せん断湿式造粒機で、部分加水分解ポリビニルアルコールの水溶液を噴霧することにより造粒され、湿潤顆粒は、スクリーンミルを通過させて、分粒した顆粒を得る。D-マンニトールおよびヒプロメロースを、分粒した顆粒とブレンダー中でブレンドする。続いて、ステアリン酸マグネシウムを、顆粒とブレンダー中でブレンドする。ブレンドした顆粒は、ロータリープレスで、コア錠剤に圧縮される。

40

【0170】

様々な実施態様において、希釈剤および充填剤の例としては、D-マンニトール、リン酸二カルシウム 二塩基性、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、ラクト

50

ース（例えば、ラクトース一水和物、ラクトース無水物、ラクトース一水和物）、微結晶セルロース、デンプン（例えば、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン、およびトウモロコシデンプン）、粉末セルロース、およびソルビトールが挙げられるが、それらに限定されない。1種以上の希釈剤および/または充填剤を、本発明の錠剤に使用できること、および顆粒中の希釈剤および/または充填剤は、錠剤の顆粒外成分中に使用されるものと同一であっても異なってもよいことが理解されるべきである。

【0171】

様々な実施態様において、結合剤の例としては、部分加水分解ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、コポビドン、セルロース誘導体、セラック、ゼイン、ゼラチン、ポリメタクリレート、合成樹脂、アクリレートおよびそれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0172】

様々な実施態様において、持続放出性薬剤は、マトリックス形成剤、例えばセルロースエーテル、ポリマーコーティング、ポリマーマトリックス系、酵素活性化系、および物理的条件、例えばpHの変化に応答する系を含む。好適なポリマーは、pH非依存性ポリマーおよびpH依存性ポリマーを含むが、それらに限定されない。持続放出性薬剤は、本質的に親水性であっても疎水性であってもよい。1種以上の持続放出性薬剤を、本発明の経口剤形に使用できることが理解されるべきである。

【0173】

pH依存性ポリマーの例としては、アルギネート材料、カルボキシビニルポリマーまたはカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩が挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0174】

pH依存性ポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、キサントラン(xanthan)ガム、ポリエチレンオキシド、USPに記載されているメタクリル酸アンモニオコポリマータイプAおよびB、Ph. Eur.に記載されているポリアクリレート分散体30%、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。

【0175】

様々な実施態様において、持続放出性薬剤の例としては、単体で、または他の持続放出性薬剤との組み合わせで使用されるヒドロキシプロピルセルロース(HPC)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(別名ヒプロメロス)が挙げられるが、それらに限定されない。

30

【0176】

様々な実施態様において、1つまたは複数の崩壊剤、例えば、クロスカルメロスナトリウムおよびクロスポビドンが、放出プロファイルを調整するために共に使用される。例えば、様々な実施態様において、親水性ポリマーは、マトリックスとして作用して、固体経口剤形の溶解を遅らせ、1つまたは複数の崩壊剤は、水を吸収して、親水性マトリックスの水和を速める。

【0177】

様々な実施態様において、流動促進剤および抗粘着剤の例としては、Aerosil 200、軽質無水ケイ酸、コロイドシリカ、タルク、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素およびそれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。

40

【0178】

様々な実施態様において、滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、タルク(例えば微粒子化タルク)およびそれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。

【0179】

様々な実施態様において、滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン

50

ルフマル酸ナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カリウム、ステアリン酸亜鉛、タルク（例えば微粒子化タルク）、ステアリルフマル酸ナトリウム、シリカ、水素化ヒマシ油、含水二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、重質無水ケイ酸、二酸化ケイ素、カルナウバワックス、酸化チタン、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。

【0180】

様々な実施態様において、界面活性剤の例としては、硫酸ドデシルナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、他の硫酸アルキル、ドデシルベタイン、ドデシルジメチルアミンオキシド、アルキルポリエチレンオキシド、ポリエチレンオキシドのコポリマーおよびポリプロピレンオキシドのコポリマー（あるいはポロキサマーと呼ばれる）が挙げられるが、それらに限定されない。さらなる界面活性剤には、ポリエトキシ化コハク酸トコフェリル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（Tween（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート（Tween（登録商標）40）、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート（Tween（登録商標）60）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（Tween（登録商標）80）、ポリエチレングリコールモノステアレート（ポリオキシル40ステアレート）、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、オクチルフェノールエトキシレート、およびそれらの組み合わせが含まれる。

【0181】

様々な実施態様において、可塑剤の例としては、クエン酸トリエチル、PEG6000、PEG8000、モノパルミトステアリン酸グリセリル（glyceryl monopalmitate）、モノステアリン酸グリセリル、フタル酸ジブチル、マクロゴール、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、グリセリン、グリセリン脂肪酸、グリセリン脂肪酸エステル、シリコーンオイル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、フタル酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、セバシン酸ジブチル、三酢酸グリセリン、アセチル化モノグリセリド、およびそれらの組み合わせの1つまたは複数（複数）が挙げられるが、それらに限定されない。

【0182】

様々な実施態様において、エチルセルロースおよびアミノアルキルメタクリレートコポリマーRSの1つまたは複数（複数）はポリマーであり、クエン酸トリエチルは可塑剤である。

【0183】

医薬組成物、特に固体経口剤形は、コーティング、例えば嚥下、または取扱いにおける剤形の一体性維持の助剤のようなフィルムを含み得ることが理解されるべきであり、そのような慣例のコーティングが本発明の様々な実施態様に含まれる。様々な実施態様において、そのようなコーティングは、1つまたは複数（複数）のコーティング剤、着色料（別名着色剤）、不透明剤（別名乳白剤）、つや出し剤などを含む。

【0184】

様々な実施態様において、不透明剤および着色料の例としては、酸化チタン、二酸化チタン、酸化鉄黄（別名黄色三二酸化鉄）、ベンガラ（別名三二酸化鉄）およびタルク、ならびにそれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。

【0185】

様々な実施態様において、放出調節錠剤は、表1に明記されているもの（複数）に実質的に従った組成を有する。表1の錠剤はそれぞれ、200mgの、（R）-アミスルプリドおよび（S）-アミスルプリドが85：15のR：S比である、（R）-アミスルプリドおよび（S）-アミスルプリドの混合物の形態のアミスルプリド、ならびに様々な量の持続放出性薬剤を含む。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1
マトリックス錠剤200mgの組成

| 成分 | | 機能 | ロット1 | ロット2 | ロット3 |
|------------|---------------|---------|------------|------------|------------|
| | | | A (10%) | A (15%) | A (45%) |
| | | | mg/tab | mg/tab | mg/tab |
| 顆粒内成分 | (R)-アミスルプリド | API | 170 | 170 | 170 |
| | (S)-アミスルプリド | API | 30 | 30 | 30 |
| | D-マンニトール*1 | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 29.5 |
| | アルファ化デンプン | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 29.5 |
| | ポリビニルアルコール | 結合剤 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| | 精製水*2 (結合剤溶媒) | 溶媒 | 72 | 72 | 72 |
| 小計(顆粒成分)*5 | | | 264.5 | 264.5 | 264.5 |
| 顆粒外成分 | ヒプロメロース*3 | 持続放出性薬剤 | 50.0 | 75.0 | 225.5 |
| | D-マンニトール*4 | 充填剤 | 178.0 | 153.0 | 2.5 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 7.5 | 7.5 | 7.5 |
| 錠剤の総重量 | | | 500 | 500 | 500 |

*1: 結晶性粉末, Pearlitol 50C (Roquette)

*2: 水は処理中に除去される。

*3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

*4: 噴霧乾燥粉末, Pearlitol 100SD (Roquette)

*5: 処理中に水が除去された後

【0186】

様々な実施態様において、放出調節錠剤は、表2に明記されているものに実質的に従った組成を有する。表2の錠剤はそれぞれ、200mgの、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドが85:15のR:S比である、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドの混合物の形態のアミスルプリド、ならびに様々な量の持続放出性薬剤を含む。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2
マトリックス錠剤200mgの組成

| 成分 | | ロット | ロット | ロット | ロット | ロット | |
|-------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| | | 1B (10%) | 2B (15%) | 3B (25%) | 4B (35%) | 5B (45%) | |
| | | 機能 | mg/tab | mg/tab | mg/tab | mg/tab | mg/tab |
| 顆粒内 成分 | (R)-アミスルプリド | API | 170 | 170 | 170 | 170 | 170 |
| | (S)-アミスルプリド | API | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | D-マンニトール*1 | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 29.5 | 29.5 | 29.5 |
| | 部分アルファ化デン ペン | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 29.5 | 29.5 | 29.5 |
| | ポリビニルアルコー ル | 結合剤 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 精製水*2(結合剤溶媒) | 溶媒 | 72 | 72 | 72 | 72 | 72 |
| 小計(顆粒成分)*5 | | | 267.0 | 267.0 | 267.0 | 267.0 | 267.0 |
| 顆粒外 成分 | ヒプロメロース*3 | 持続放出 性薬剤 | 50.0 | 75.0 | 125.0 | 175.0 | 225.5 |
| | D-マンニトール*4 | 充填剤 | 175.5 | 150.5 | 100.5 | 50.5 | - |
| | ステアリン酸マグネ シウム | 滑沢剤 | 7.5 | 7.5 | 7.5 | 7.5 | 7.5 |
| 錠剤の総重量 (mg) | | | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 |

*1: 結晶性粉末, Pearlitol 50C (Roquette)

*2: 水は処理中に除去される。

*3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

*4: 噴霧乾燥粉末, Pearlitol 100SD (Roquette)

*5: 処理中に水が除去された後

【0187】

様々な実施態様において、放出調節錠剤は、表3A、3B、3C、3Dおよび3Eに明記されているものに実質的に従った組成を有する。表3Aおよび3Bの錠剤はそれぞれ、200mgの、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドが85:15のR:S比である、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドの混合物の形態のアミスルプリド、ならびに様々な量の持続放出性薬剤を含む。表3C、3Dおよび3Eの錠剤は、100mgまたは200mgの、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドが85:15のR:S比である、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドの混合物の形態のアミスルプリドを含む。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3 A
マトリックス錠剤200mgの組成

| 成分 | | 機能 | ロット1 C (10%) | ロット2 C (25%) | ロット3C (15%) |
|-------------|---------------|---------|--------------------|--------------------|----------------|
| | | | mg/tab | mg/tab | mg/tab |
| 顆粒内成分 | (R)-アミスルプリド | API | 170 | 170 | 170 |
| | (S)-アミスルプリド | API | 30 | 30 | 30 |
| | D-マンニトール*1 | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 29.5 |
| | アルファ化デンプン | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 29.5 |
| | ポリビニルアルコール | 結合剤 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| | 精製水*2 (結合剤溶媒) | 溶媒 | 72 | 72 | 72 |
| 小計(顆粒成分)*5 | | | 264.5 | 264.5 | 264.5 |
| 顆粒外成分 | ヒプロメロース*3 | 持続放出性薬剤 | 50.0 | 125.0 | 75.0 |
| | D-マンニトール*4 | 充填剤 | 178.0 | 103.0 | 153.0 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 7.5 | 7.5 | 7.5 |
| 錠剤の総重量 (mg) | | | 500 | 500 | 500 |

*1: 結晶性粉末, Pearlitol 50C (Roquette)

*2: 水は処理中に除去される。

*3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

*4: 噴霧乾燥粉末, Pearlitol 100SD (Roquette)

*5: 処理中に水が除去された後

【表 4】

表 3 B
マトリックス錠剤200mgの組成

| 成分 | | 機能 | ロット5C (20%) | ロット6C (40%) |
|------------|---------------|---------|----------------|----------------|
| | | | mg/tab | mg/tab |
| 顆粒内成分 | (R)-アミスルプリド | API | 170 | 170 |
| | (S)-アミスルプリド | API | 30 | 30 |
| | D-マンニトール*1 | 充填剤 | 29.5 | 29.5 |
| | アルファ化デンプン | 充填剤 | 29.5 | 29.5 |
| | ポリビニルアルコール | 結合剤 | 5.5 | 5.5 |
| | 精製水*2 (結合剤溶媒) | 溶媒 | 72 | 72 |
| 小計(顆粒成分)*5 | | | 264.5 | 264.5 |
| 顆粒外成分 | ヒプロメロース*3 | 持続放出性薬剤 | 100.0 | 200.0 |
| | D-マンニトール*4 | 充填剤 | 128.0 | 28.0 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 7.5 | 7.5 |
| 錠剤の総重量 | | | 500 | 500 |

*1: 結晶性粉末, Pearlitol 50C (Roquette)

*2: 水は処理中に除去される。

*3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

*4: 噴霧乾燥粉末, Pearlitol 100SD (Roquette)

*5: 処理中に水が除去された後

10

20

30

40

50

【表 5】

表 3 C
マトリックス錠剤100mgおよび200mgの組成

| | | 量(mg/tab) | | | | |
|-----------------------|--------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------|
| | | ロット7C (25%) | ロット8C (25%) | ロット9C (25%) | ロット10C (25%) | |
| 錠剤の形状, 寸法 | | 円形, 11mm | | 楕円形, 11.2×8.7mm | | |
| | | 機能 | mg/tab | mg/tab | mg/tab | mg/tab |
| 顆粒内成分 | (R)-アミスルプリド | API | 85 | 170 | 85 | 170 |
| | (S)-アミスルプリド | API | 15 | 30 | 15 | 30 |
| | D-マンニトール *1 | 充填剤 | 14.75 | 29.5 | 14.75 | 29.5 |
| | アルファ化デンプン | 充填剤 | 14.75 | 29.5 | 14.75 | 29.5 |
| | ポリビニルアルコール | 結合剤 | 4 | 8 | 4 | 8 |
| | 精製水*2 | 溶媒 | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. |
| 小計(顆粒成分) *5 | | | 133.5 | 267 | 133.5 | 267 |
| 顆粒外成分 | ヒプロメロース *3 | 持続放出性 薬剤 | 125 | 125 | 100 | 100 |
| | D-マンニトール *4 | 充填剤 | 231.5 | 98 | 158.5 | 25 |
| | Aerosil 200 | 流動促進剤 | 2.5 | 2.5 | 2 | 2 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 7.5 | 7.5 | 6 | 6 |
| 未コーティング錠剤重量 | | | 500 | 500 | 400 | 500 |
| フィルムコーティング成分 | HPMC (TC-5R) | コーティング剤 | 6.25 | 6.25 | 6 | 6 |
| | マクロゴール400 | コーティング剤 | 0.625 | 0.625 | 0.6 | 0.6 |
| | 二酸化チタン | コーティング剤 | 3.125 | 3.125 | 3 | 3 |
| | タルク | コーティング剤 | 2.25 | 2.25 | 2.16 | 2.16 |
| | 酸化鉄黄 | 染料 | 0.175 | 0.175 | 0.168 | 0.168 |
| | ベンガラ | 染料 | 0.075 | 0.075 | 0.072 | 0.072 |
| | カルナウバワックス | つや出し剤 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| フィルムコーティング錠剤の総重量 (mg) | | | 512.51 | 512.51 | 412.01 | 412.01 |

*1: 結晶性粉末, Pearlitol 50C (Roquette)

*2: 水は処理中に除去される。

*3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu) (粘度: 100mPa·s)

*4: 噴霧乾燥粉末, Pearlitol 100SD (Roquette)

*5: 処理中に水が除去された後

q.s. 適量(必要なだけ)を意味する

10

20

30

40

50

【表 6】

表 3 D
マトリックス錠剤100mgおよび200mgの組成

| | | 量(mg/tab) | | | | |
|--------------------|-----------------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | ロット11C (25%) | ロット12C (25%) | ロット13C (25%) | ロット14C (25%) |
| 合計API (mg) | | | 200 | 200 | 100 | 100 |
| | | 機能 | mg/tab | mg/tab | mg/tab | mg/tab |
| 顆粒内成分 | (R)-アミスルプリドAPI | | 170 | 170 | 85 | 85 |
| | (S)-アミスルプリドAPI | | 30 | 30 | 15 | 15 |
| | マンニトール*1 | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 14.75 | 14.75 |
| | 部分アルファ化デンプン*6 | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 14.75 | 14.75 |
| | ポリビニルアルコール*7 | 結合剤 | 8 | 8 | 4 | 4 |
| 精製水*2 | | 溶媒 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 小計(顆粒成分)*5 | | | 267 | 267 | 133.5 | 133.5 |
| 顆粒外成分 | ヒプロメロース*3 | 持続放出性薬剤 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| | マンニトール*4 | 充填剤 | 95.5 | 95.5 | 114 | 114 |
| | 部分アルファ化デンプン*8 | 充填剤 | - | - | 115 | 115 |
| | 軽質無水ケイ酸 (Aerosil200) | 流動促進剤 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| | ステアリルフマル酸ナトリウム (PRUV) | 滑沢剤 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 未コーティング錠剤重量 | | | 500 | 500 | 500 | 500 |
| フィルムコーティング | ヒプロメロース (TC-5R) | コーティング剤 | 3.75 | 6.25 | 3.75 | 6.25 |
| | マクロゴール400 | コーティング剤 | 0.375 | 0.625 | 0.375 | 0.625 |
| | 二酸化チタン | コーティング剤 | 1.875 | 3.125 | 1.875 | 3.125 |
| | タルク | コーティング剤 | 1.35 | 2.25 | 1.35 | 2.25 |
| | 酸化鉄黄 | 染料 | 0.105 | 0.175 | 0.105 | 0.175 |
| | ベンガラ | 染料 | 0.045 | 0.075 | 0.045 | 0.075 |
| | 精製水*2 | 溶媒 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| | カルナウバワックス | つや出し剤 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| フィルムコーティング錠剤の総重量*5 | | | 507.51 | 512.51 | 507.51 | 512.51 |

*1: 結晶性粉末, Pearlitol 50C (Roquette)

*2: 水は処理中に除去される。

*3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

*4: 噴霧乾燥粉末, Pearlitol 100SD (Roquette)

*5: 処理中に水が除去された後

*6: PCS PC-10 (Asahi Kasei)

*7: GOHSENOL EG-05P (Mitsubishi Chemical)

*8: Starch 1500G (Colorcon)

q. s. 適量(必要なだけ)を意味する

10

20

30

40

50

【表 7】

表 3 E
マトリックス錠剤100mgおよび200mgの組成

| | | | 量 (mg/tab) | | | |
|--------------------|---------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | ロット15C (25%) | ロット16C (25%) | ロット17C (25%) | ロット18C (25%) |
| 合計API (mg) | | | 200 | 200 | 100 | 100 |
| | | | 機能 | | | |
| 顆粒内成分 | (R)-アミスルプリド | API | 170 | 170 | 85 | 85 |
| | (S)-アミスルプリド | API | 30 | 30 | 15 | 15 |
| | マンニトール*1 | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 14.75 | 14.75 |
| | 部分アルファ化デンプン*6 | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 14.75 | 14.75 |
| | ポリビニルアルコール*7 | 結合剤 | 8 | 8 | 4 | 4 |
| | 精製水*2 | 溶媒 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 小計(顆粒成分) *5 | | | 267 | 267 | 133.5 | 133.5 |
| 顆粒外成分 | ヒプロメロース*3 | 持続放出性薬剤 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| | マンニトール*4 | 充填剤 | 100.5 | 100.5 | 119 | 119 |
| | 部分アルファ化デンプン*8 | 充填剤 | - | - | 115 | 115 |
| | 軽質無水ケイ酸(Aerosi1200) | 流動促進剤 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 未コーティング錠剤重量 | | | 500 | 500 | 500 | 500 |
| フィルムコーティング | ヒプロメロース(TC-5R) | コーティング剤 | 3.75 | 6.25 | 3.75 | 6.25 |
| | マクロゴール400 | コーティング剤 | 0.375 | 0.625 | 0.375 | 0.625 |
| | 二酸化チタン | コーティング剤 | 1.875 | 3.125 | 1.875 | 3.125 |
| | タルク | コーティング剤 | 1.35 | 2.25 | 1.35 | 2.25 |
| | 酸化鉄黄 | 染料 | 0.105 | 0.175 | 0.105 | 0.175 |
| | ベンガラ | 染料 | 0.045 | 0.075 | 0.045 | 0.075 |
| | 精製水*2 | 溶媒 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| | カルナウバワックス | つや出し剤 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| フィルムコーティング錠剤の総重量*5 | | | 507.51 | 512.51 | 507.51 | 512.51 |

*1: 結晶性粉末, Pearlitol 50C (Roquette)

*2: 水は処理中に除去される。

*3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

*4: 噴霧乾燥粉末, Pearlitol 100SD (Roquette)

*5: 処理中に水が除去された後

*6: PCS PC-10 (Asahi Kasei)

*7: GOHSENL EG-05P (Mitsubishi Chemical)

*8: Starch 1500G (Colorcon)

q. s. 適量(必要なだけ)を意味する

10

20

30

40

50

【表 8】

表 4
図 1 A および図 1 B の I R 錠剤 (ロット 1 D) の組成

| 成分 | 機能 | ロット 1D (mg/錠剤) |
|-------------------|----------|-------------------|
| コア錠剤 | | |
| (R)-アミスルプリド | API | 170.0 |
| (S)-アミスルプリド | API | 30.0 |
| D-マンニトール | 充填剤 | 167.5 |
| 部分アルファ化デンプン | 充填剤 | 100.0 |
| 部分加水分解ポリビニルアルコール | 結合剤 | 10.0 |
| 精製水 ^{*2} | 造粒溶媒 | q.s. |
| クロスカルメロースナトリウム | 崩壊剤 | 15.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 7.5 |
| コア錠剤の重量 | | 500.0 |
| フィルムコート懸濁液 | | |
| ヒプロメロース | コーティング剤 | 3.78 |
| マクロゴール400 | コーティング剤 | 0.38 |
| 酸化チタン | コーティング剤 | 1.89 |
| タルク | コーティング剤 | 1.36 |
| 黄色三酸化鉄 | 着色剤 | 0.11 |
| 三酸化鉄 | 着色剤 | 0.05 |
| 精製水 | コーティング溶媒 | q.s. |
| カルナウバワックス | つや出し剤 | 0.01 |
| 総重量 | | 507.58 |

q.s. 適量(必要なだけ)を意味する

【0188】

表 4 は、200 mg の (R) - アミスルプリド および (S) - アミスルプリド を組み合わせた量を 85 : 15 の (R : S) 比で含む即時放出錠剤の製剤を示し、その溶解データは、図 1 A および 1 B で示されている。

【0189】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物は、表 5 および本明細書に明記されている二段階インビトロ溶出試験を使用して試験した場合、(a) 2 時間後に約 40 % 以下のアミスルプリドを放出し、約 1 2 時間未満で約 80 % 超のアミスルプリドを放出する ; (b) 1 時間後に約 40 % 未満のアミスルプリドを放出し、3 時間後に約 20 % 超かつ約 60 % 未満のアミスルプリドを放出し、6 時間後に約 30 % 超かつ 100 % 未満のアミスルプリドを放出する ; (c) 1 時間後に約 30 % 未満のアミスルプリドを放出し、3 時間後に約 20 % 超かつ約 60 % 未満のアミスルプリドを放出し、6 時間後に約 30 % 超かつ約 75 % 未満のアミスルプリドを放出する ; (d) 1 時間後に約 20 % 未満のアミスルプリドを放出し、3 時間後に約 20 % 超かつ約 50 % 未満のアミスルプリドを放出し、および 6 時間後に約 30 % 超かつ約 75 % 未満のアミスルプリドを放出する ; (e) 6 時間後に約 30 % 超かつ約 50 % 未満のアミスルプリドを放出する ; (f) 約 3 時間後に約 30 % から 75 % のアミスルプリドを放出し、約 1 2 時間後に約 75 % 超のアミスルプリドを放出する ; または (g) 約 6 時間後に約 75 % 超のアミスルプリドを放出する。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 5
放出調節錠剤製剤のインビトロ溶出試験パラメーター

| | |
|------------|---|
| 媒体: | 0 - 60 分 500 mL 0.01 M HCl, pH 2.0 For pH Switch 400mLの0.15M Na ₃ PO ₄ (37°Cに予熱), pH6.8±0.05を添加 |
| 溶解タイプ: | USP II(パドル) |
| パドル速度: | 75 rpm |
| 媒体の容量: | 0-60分 500 mL 60分以降 900 mL |
| 温度: | 37.0°C(±0.5) |
| サンプリング時点: | 段階1: 0.5, 1 段階2: 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12時間、次いで、無限大 (1時間ごと) @ 250 rpm |
| サンプリングタイプ: | フィルター10 μmフルフローを有するオートマティック |
| サンプリング容量: | 1.5 mLまたは5 mL |

10

20

【0190】

図 1 A、1 B、1 C および 1 D における放出調節 (MR) 製剤のインビトロ溶出プロファイルは、米国薬局方 (USP) 第 711 章溶出試験の装置 2 ; USP 41 - NF 36 一般章 < 711 > 溶出試験により記載されているものに実質的に従ったパドル装置を使用して得られた。装置は、表 5 に記載されているように動作させた。アミスルプリドの放出は、媒体から得た 1.5 mL の試料から判定し、Kineticex Biphenyl、4.6 × 100 mm、2.6 μm (P/N: 00D - 4622 - E0) カラムおよび図に指し示されている時点で 280 nm にセットした UV 検出器を用いる HPLC を使用して分析した。

【表 10】

表 6
IR 錠剤製剤のインビトロ溶出試験パラメーター

| | |
|------------|--|
| 媒体: | JPの溶出試験のための第一流体, pH 1.2 (塩化ナトリウム, 塩酸, および水, 例えば2.0 gの塩化ナトリウム, 水中で1000 mLとした7.0 mLの塩酸を含有する) |
| 溶解タイプ: | JP一般試験 <6.10> 装置2 |
| パドル速度: | 50 rpm (最初の60分) |
| 媒体の容量: | 900 mL |
| 温度: | 37.0°C(± 0.5) |
| サンプリング時点: | 5, 10, 15, 30, 45, 60分 (50 rpmで)および75分(250 rpmで) |
| サンプリングタイプ: | マニュアル |
| サンプリング容量: | 5 mL |

40

【0191】

図 1 A および 1 B における IR 製剤のインビトロ溶出プロファイルは、Ph. Eur. < 2.9.3 > および USP < 711 > と調和した日本薬局方 (JP) 一般試験 < 6.10 > のパドル方法により記載されているものに実質的に従ったパドル装置を使用して得た

50

。装置を、表 6 に記載されているように動作させた。溶解媒体に溶解したアミスルプリドの量は、Kinetex Biphenyl、 $4.6 \times 100 \text{ mm}$ 、 $2.6 \mu\text{m}$ (P/N : 00D - 4622 - E0) カラムおよび図に指し示されている時点で 280 nm にセットした UV 検出器を使用する定組成逆相 HPLC 方法により測定した。

【0192】

IR 製剤の溶出試験は、すべての API (すなわちすべての (R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリド) が放出された場合、60 分のマークの前に中断した。

【0193】

図 1 A、1 B、1 C および 1 D でプロットされたデータはそれぞれ、以下の表 7、8、9 A および 9 B でも示されている。

10

【表 1 1】

表 7
図 1 A のデータ

| 時間 (時間) | IR ロット 1D (API 放出%) | ロット 1A (10%) (API 放出%) | ロット 2A (15%) (API 放出%) | ロット 3A (45%) (API 放出%) |
|------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.17 | 59 | | | |
| 0.25 | 81 | | | |
| 0.5 | 101 | 42.9 | 15.5 | 6.4 |
| 1 | 101 | 63.1 | 26.2 | 11.2 |
| 1.25 | 101 | 88.9 | | |
| 1.5 | | | 36.1 | 15.1 |
| 2 | | 96.4 | 43.5 | 18.2 |
| 3 | | 97.0 | 56.8 | 24.9 |
| 4 | | 97.1 | 70.4 | 31.7 |
| 6 | | 98.1 | 93.5 | 43.5 |
| 8 | | 99.2 | | 55.6 |
| 10 | | 99.6 | | 63.8 |
| 12 | | 99.3 | | 74.1 |
| 12.5 | | 100.8 | 100.8 | |
| 13 | | | | 79.8 |

20

30

40

50

【表 1 2】

表 8
 図 1 B のデータ (データは A P I 放出%対時間である)

| 時間 (分) | ロット1D IR | ロット1B (10%) | ロット2B (15%) | ロット3B (25%) | ロット4B (35%) | ロット5B (45%) |
|-----------|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 59 | | | | | |
| 15 | 81 | | | | | |
| 30 | 101 | 21.9 | 14.9 | 14.1 | 10.4 | 6.1 |
| 60 | 101 | 35.2 | 25.6 | 24.0 | 17.6 | 10.8 |
| 75 | 101 | | | | | |
| 90 | | 62.9 | 35.1 | 32.7 | 23.1 | 14.5 |
| 120 | | 91.7 | 43.1 | 38.3 | 27.2 | 17.8 |
| 180 | | 98.0 | 57.0 | 47.3 | 35.2 | 24.0 |
| 240 | | 97.7 | 68.3 | 56.2 | 42.5 | 29.9 |
| 360 | | 97.8 | 88.6 | 69.7 | 54.8 | 40.7 |
| 480 | | 98.6 | 99.1 | 81.3 | 65.9 | 50.6 |
| 600 | | 98.9 | 99.6 | | | 59.6 |
| 720 | | 99.1 | 99.9 | | | 68.1 |
| 735 | | 100.0 | 100.9 | | | 88.4 |

10

20

【表 1 3】

表 9 A
 図 1 C のデータ (データは A P I 放出%対時間である)

| 時間 (時間) | ロット1C (10%) (API放出%) | ロット3C (15%) (API放出%) | ロット2C (25%) (API放出%) |
|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.5 | 54.1 | 15.3 | 8.7 |
| 1 | 84.8 | 26.3 | 15.8 |
| 1.5 | 99.6 | 36.4 | 22.6 |
| 2 | 98.9 | 43.8 | 27.5 |
| 3 | 98.8 | 57.9 | 37.4 |
| 4 | 98.9 | 70.5 | 47 |
| 6 | 98.9 | 91.5 | 63.3 |
| 8 | 99.1 | 99.8 | 77.6 |
| 10 | 100.0 | 100.0 | 89.2 |
| 12 | 99.3 | 98.4 | 97.2 |

30

40

50

【表 1 4】

表 9 B
 図 1 D のデータ (データは A P I 放出%対時間である)

| 時間 (時間) | ロット ト2Z (10%) | ロット ト4Z (15%) | ロット3 Z (25%) パート1 | ロット3 Z (25%) パート2 | ロット3Z (25%) 摂食状態 * | ロット3Z (25%) MAD/PET ** | ロット ト5Z (20%) | ロット ト6Z (40%) |
|------------|---------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.5 | 54.1 | 15.3 | 8.7 | 10.2 | 9.1 | 8.4 | 11.2 | 7.6 |
| 1 | 84.8 | 26.3 | 15.8 | 17.9 | 16.7 | 15.3 | 20 | 14.2 |
| 1.5 | 99.6 | 36.4 | 22.6 | 24.6 | 23.2 | 21.4 | 28.5 | 19.2 |
| 2 | 98.9 | 43.8 | 27.5 | 30.2 | 28.1 | 26.5 | 34.8 | 23.2 |
| 3 | 98.8 | 57.9 | 37.4 | 40.6 | 37.7 | 36.5 | 47 | 31.1 |
| 4 | 98.9 | 70.5 | 47 | 50.4 | 46.8 | 45.8 | 58.2 | 39 |
| 6 | 98.9 | 91.5 | 63.3 | 67.4 | 62.8 | 62.3 | 77.9 | 53.1 |
| 8 | 99.1 | 99.8 | 77.6 | 80.3 | 76.9 | 76.6 | 91.4 | 66.2 |
| 10 | 100.0 | 100.0 | 89.2 | 89.8 | 88.2 | 88 | 98.5 | 77.8 |
| 12 | 99.3 | 98.4 | 97.2 | 95.7 | 96.7 | 96.2 | 100.2 | 87.4 |

*実施例7A, パート1の摂食状態の試験に使用されるロット3Z製剤の錠剤バッチ

**実施例7BのMAD / PETイメージング試験に使用されるロット3Z製剤の錠剤バッチ

【表 1 5】

表 9 C
 図 1 E のデータ (データは A P I 放出%対時間である)

| 時間 (時間) | ロット7C(25%) 100 mg | ロット8C(25%) 200 mg |
|------------|----------------------|----------------------|
| 0 | 0 | 0 |
| 0.5 | 9.0 | 6.7 |
| 1 | 17.1 | 13.0 |
| 1.5 | 24.0 | 18.9 |
| 2 | 29.6 | 23.8 |
| 3 | 40.3 | 33.0 |
| 4 | 50.5 | 41.8 |
| 6 | 68.8 | 57.8 |
| 6.25 | 74.0 | 62.1 |

【0 1 9 4】

様々な実施態様において、放出調節組成物は、表 5 および本明細書に明記されている二段階インビトロ溶出試験を使用して試験した場合、図 1 A におけるロット 1 A (表 1)、図 1 A におけるロット 2 A (表 1)、図 1 A におけるロット 3 A (表 1)、図 1 B におけるロット 1 B (表 2)、図 1 B におけるロット 2 B (表 2)、図 1 B におけるロット 3 B (表 2)、図 1 B におけるロット 4 B (表 2)、図 1 B におけるロット 5 B (表 2)、図 1 C におけるロット 1 C (表 3 A)、図 1 C におけるロット 2 C (表 3 A)、図 1 C におけるロット 3 C (表 3 A)、図 1 E におけるロット 7 C (表 3 C) または図 1 E におけるロット 8 C (表 3 C) に対するものに実質的に従った放出プロファイルを有する。

【0 1 9 5】

10

20

30

40

50

様々な実施態様において、放出調節組成物は、表 5 および本明細書に明記されている二段階インビトロ溶出試験を使用して試験した場合、図 1 D におけるロット 2 Z (表 2 4 A)、図 1 D におけるロット 3 Z (表 2 4 A)、図 1 D におけるロット 3 Z 摂食状態バッチ (表 2 4 A)、図 1 D におけるロット 3 Z M A D / P E T イメージングバッチ (表 2 4 A)、図 1 D におけるロット 4 Z (表 2 4 A)、図 1 D におけるロット 5 Z (表 2 4 B) または図 1 D におけるロット 6 Z (表 2 4 B) に対するものに実質的に従った放出プロフィールを有する。

【0196】

本明細書に記載されている放出調節錠剤を調製するために、多彩な手順を使用できる。例えば、表 1 ~ 3 A、3 B、4、2 4 A、2 4 B および 2 5 の放出調節錠剤は、以下のよう
10
ように調製した。有効医薬成分 ((R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリド) および D - マンニトール (P e a r i t o l 5 0 C) は、スクリーンミルで別々に砕塊した。砕塊した A P I、砕塊した D - マンニトールおよび部分アルファ化デンプンは、高せん断湿式造粒機で、部分加水分解ポリビニルアルコールの水溶液を噴霧すること、および湿潤顆粒にスクリーンミルを通過させ、流動床造粒機で乾燥させることにより造粒する。得られた顆粒は、次いでスクリーンミルを通過させて、分粒した顆粒を得た。D - マンニトール (P e a r i t o l 1 0 0 S D) およびヒプロメロースを、次いで分粒した顆粒とブレンダー中でブレンドした。続いて、ステアリン酸マグネシウムを顆粒とブレンダー中でブレンドした。ブレンドした顆粒は、次いでロータリープレスでコア錠剤に圧縮した。
20

【0197】

より具体的には、有効医薬成分 ((R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリド) と様々な賦形剤を混合して顆粒を形成する前に、(R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリドを別々に砕塊した。砕塊は、丸棒インペラー、およびスクリーンサイズ 1 . 3 9 7 m m (0 5 5 R) を有し、スパーサーサイズが 0 . 2 0 0 の円形孔スクリーンで構成されており、インペラーを 7 4 3 m i n ⁻¹ の低い回転速度で動作させる P o w r e x (Q u a d r o) C o m i l l Q C - 1 9 4 S を用いた。D - マンニトールも類似した手順により砕塊した。

【0198】

造粒は、ストレートタイプ 3 5 ° のブレード (4 0 0 r p m で回転)、6 0 m m x 3 プ
30
レードのクロススクリュウ (3 0 0 0 r p m で回転)、3 0 N L / m i n (ブレード)、2 0 N L / m i n (クロススクリュウ) の封入空気圧、2 流体ノズルスプレーガン (サイズが 1 . 0 m m のスプレーガンノズルを有し、1 0 g / m i n の噴霧速度、0 . 0 3 M P a の噴霧空気圧で動作させる、およびプロセスにおいて様々な工程で必要に応じて設定される温度コントロールジャケットで構成される P o w r e x F M - V G - 0 5 (合計容量: 5 L) 造粒機を使用して達成した。

【0199】

結合剤は、最初に、精製水に入れた 1 0 % 固形濃縮物を調製し、8 0 超で加熱し、部
40
分加水分解ポリビニルアルコールをプロペラ混合機により温水に溶解した。さらに必要に応じて、他の賦形剤を組み合わせる前に砕塊した。

【0200】

表 1 ~ 3 A、3 B、4、2 4 A、2 4 B および 2 5 のものに実質的に従った顆粒および
錠剤を生成するために、スプレーガンを經由した導入に向けて結合剤を添加し、砕塊した
マンニトール、部分アルファ化デンプン、砕塊した (R) - アミスルプリドおよび砕塊した
(S) - アミスルプリドをプラスチック袋中で軽く混合した。得られた混合物を造粒機
の容器に添加し、1 m i n . ブレンドし、次いで噴霧器により結合剤の噴霧をスタートした。
噴霧後、容器、ブレード、クロススクリュウ、蓋の表面に接着した顆粒を含む容器中
のすべての顆粒を刮ぎ取り、乾燥での水の損失を判定した。

【0201】

得られた顆粒を、次いで、顆粒外成分と組み合わせる前に、湿式分粒した。顆粒は、丸
50

棒インペラー、およびスクリーンサイズ：3.962 mm (156 R) を有し、スパーサーサイズが0.225の円形孔スクリーンで構成されており、インペラーを900 min⁻¹の低い回転速度で動作させるPowrex (Quadro) Comill QC-194 Sを使用して湿式分粒した。顆粒を手作業で2~3 minかけて供給した(300 gスケールの供給)。

【0202】

湿式分粒した顆粒は、次いで、80の吸気温度を有する0.7~1.0 m³/hrの吸気流を用いたPowrex FD-MP-01(合計容量：0.6~3 L)を使用して乾燥させた。湿式分粒した顆粒を容器に添加し、乾燥をスタートさせた。排気温度が40に達した際に乾燥を止め、顆粒を水の損失について試験した；乾燥での損失(LOD)はNMT 2.0%にすべきである。

10

【0203】

顆粒および顆粒外成分は、Tsutsui scientific instrument S-3 (V-blender、合計容量：2 L)を以下のように使用してブレンドした。分粒した顆粒をブレンダーの容器に添加し、次いで持続放出性薬剤(例えばヒプロメロース)および充填剤(例えば、D-マンニトール)を添加し、材料を40 rpmで15 minブレンドした。ブレンドした顆粒の一部を除去し、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)と混合し、混合物に適切なふるい(例えば850 μmふるい)を通過させ、ふるい分けした混合物をブレンダー容器へ戻し、40 rpmで5 minブレンドした。

20

【0204】

次いで、表1~3 A、3 B、4、24 A、24 Bおよび25の錠剤は、11 mmのWR(22.0 R、5.5 R) ツーリングを有し、20 rpmの圧縮速度、および約NLT 100 Nの硬度を有する錠剤を生成するように調整した圧縮力で動作させるロータリープレスKikusui VEL2を使用して形成した。

【0205】

多微粒子カプセル剤(MUPS)製剤

【0206】

様々な態様および実施態様において、放出調節組成物が、複数種のコーティングした微粒子を含むカプセル剤の形態の固体経口剤形として得られ；微粒子成分は、(a)実質的に鏡像異性的に純粋な(R)-アミスルプリドのコーティング微粒子、および(b)実質的に鏡像異性的に純粋な(S)-アミスルプリドのコーティング微粒子を含み、RおよびSアミスルプリド微粒子は、遊離塩基の重量に対して65:35から90:10、80:20から88:12または約85:15のR:Sアミスルプリドの比で、カプセル剤中で組み合わせられる。様々な態様および実施態様において、持続放出性薬剤は、APIの放出調節を促進する、または放出調節させるコーティングを含む。

30

【0207】

様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリド粒子のコーティングは、実質的に同一であり、様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリド粒子のコーティングは異なる。様々な実施態様において、微粒子は、粒子の総重量に対して約8%から約60%、約10%から約45%または約15%から約30%を占める1つまたは複数のポリマーコーティングでコーティングされる。

40

【0208】

ポリマーコート重量パーセンテージは、未コーティング粒子の重量のパーセンテージのように、ポリマーコーティング(例えばポリマー+可塑剤)の重量としても記載され得ることが理解されるべきである。したがって、様々な実施態様において、放出調節組成物は、複数種のコーティング微粒子を含むカプセル剤の形態の固体経口剤形として得られ；微粒子成分は、(a)実質的に鏡像異性的に純粋な(R)-アミスルプリドのコーティング微粒子および(b)実質的に鏡像異性的に純粋な(S)-アミスルプリドのコーティン

50

グ微粒子を含み、RおよびSアミスルプリド微粒子は、アミスルプリド遊離塩基の重量で65：35から90：10、80：20から88：12のR：Sアミスルプリドの比でまたは約85：15の比で、カプセル剤中で組み合わせられる。様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドのコーティングは、実質的に同一であり、様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリド粒子のコーティングは異なる。様々な実施態様において、微粒子は、未コーティング粒子の重量に対して、約10%から約60%、約10%から約45%または約15%から約35%を占める1つまたは複数のポリマーコーティングでコーティングされる。

【0209】

様々な実施態様において、実質的に鏡像異性的に純粋な(R)-アミスルプリドおよび実質的に鏡像異性的に純粋な(S)-アミスルプリドのコーティング微粒子は、遊離塩基の重量に対して、65：35から90：10、80：20から88：12または約85：15のR：Sアミスルプリドの比で、カプセル剤中で組み合わせられる。

10

【0210】

様々な実施態様において、微粒子は、APIに加えて結合剤を含み、滑沢賦形剤を含んでもよく、組み合わせたAPI、結合剤および滑沢剤微粒子は、1つまたは複数のポリマーでコーティングする。様々な実施態様において、APIは、コーティング粒子の総重量の約35%から約65%を占め、結合剤は、コーティング粒子の総重量の約8%から約20%、様々な実施態様において約9%から約15%を占め、滑沢賦形剤は、コーティング粒子の総重量の約8%から約20%、様々な実施態様において、約9%から約15%を占め、ポリマーコーティングは、粒子の総重量に対して約10%から約45%を占める。

20

【0211】

様々な実施態様において、微粒子は、APIに加えて結合剤を含み、滑沢賦形剤を含んでもよく、組み合わせたAPI、結合剤および滑沢剤微粒子は、1つまたは複数のポリマーでコーティングされる。様々な実施態様において、APIは、未コーティング粒子の総重量の約40%から約85%(また、様々な実施態様において、未コーティング粒子の総重量の約65%から約75%)を占め、結合剤は、未コーティング粒子の総重量の約8%から約20%、様々な実施態様において約9%から約15%を占め、滑沢賦形剤は、未コーティング粒子の総重量の約8%から約20%、様々な実施態様において約9%から約15%を占め、ポリマーコーティングは、未コーティング粒子重量に対して約10%から約60%、様々な実施態様において未コーティング粒子重量に対して約10%から約45%、様々な実施態様において未コーティング粒子重量に対して約15%から約35%を占める。

30

【0212】

様々な実施態様において、APIとポリマーコーティングの比は、約1：0.5から1：0.6である。様々な実施態様において、APIと結合剤の比は、約1：0.2から1：0.25である。様々なさらなる実施態様において、API対ポリマーコーティングの比は、約1：0.5から1：0.6であり、APIと結合剤の比は、約1：0.2から1：0.25である。

【0213】

様々な実施態様において、結合剤の例としては、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、部分加水分解ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、コポリビドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール-アクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、酢酸ビニル-ビニルピロリドンコポリマー、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコール-グラフトコポリマー、アルファ化デンプン、デキストリン、デキストラン、プルラン、アルギン酸、ゼラチン、ペクチン、およびそれらの1つまたは複数の混合物が挙げられるが、それらに限定されない。様々な実施態様において、1つまたは複数のヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルアルコールが使用される。

40

50

【0214】

様々な実施態様において、滑沢賦形剤の例としては、微粒子化タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、含水二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、重質無水ケイ酸、二酸化ケイ素、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カリウム、ステアリン酸亜鉛、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、および酸化チタンが挙げられるが、それらに限定されない。様々な実施態様において、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリルフマル酸ナトリウムの1つまたは複数が使用される。

【0215】

様々な実施態様において、ポリマーコーティングは、1つまたは複数の水不溶性ポリマー、および1つまたは複数のポリマーと混合される1つまたは複数の可塑剤を含む。様々な実施態様において、水不溶性ポリマーの例としては、エチルセルロース、アセチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、エチルアクリレートおよび酢酸ビニル樹脂が挙げられるが、それらに限定されない。様々な実施態様において、可塑剤の例としては、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、グリセリン、グリセリン脂肪酸、シリコーン油、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、フタル酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、セバシン酸ジブチル、三酢酸グリセリン、およびアセチル化モノグリセリドが挙げられるが、それらに限定されない。様々な実施態様において、エチルセルロースおよびアミノアルキルメタクリレートコポリマーRSのうちの1つまたは複数がポリマーであり、クエン酸トリエチルが可塑剤である。様々な実施態様において、ポリマーコーティングは、エチルセルロースおよびクエン酸トリエチルの混合物を含み、エチルセルロースとクエン酸トリエチルの重量比は、約3:1から約5:1、様々な実施態様において約4:1の範囲である。

10

20

【0216】

この多微粒子カプセル剤製剤中で、微粒子を含有するR-アミスルプリドおよびS-アミスルプリドが製剤され、別々にコーティングされ、次いで十分な量のR-アミスルプリド微粒子およびS-アミスルプリド微粒子がカプセル剤中で組み合わせられて、望ましい量のアミスルプリド混合物、およびR:Sアミスルプリド比が得られることが理解されるべきである。コーティングした微粒子中におけるアミスルプリドのパーセンテージが、R-アミスルプリド微粒子とS-アミスルプリド微粒子との間で異なる場合（異なる未コーティング微粒子製剤および/または異なる量のポリマーコーティングに起因し得るため）、微粒子は、それぞれの微粒子中におけるアミスルプリドの重量に基づいて組み合わせられることが理解されるべきである。

30

【0217】

したがって、表10および11におけるカプセル剤製剤の絶対重量は、望ましい量およびR:S比のアミスルプリドを含む最終的な多微粒子カプセル剤中の様々な成分の絶対重量を指し示さないことが理解されるべきである。しかし、表10および11の組成は、それぞれの微粒子における様々な成分、表10では様々な実施態様における多微粒子カプセル剤の微粒子成分のR-アミスルプリド微粒子、および表11ではS-アミスルプリド微粒子の相対比を確かに示す。

40

【0218】

様々な実施態様において、R-アミスルプリドおよびS-アミスルプリドの不均等混合物は、遊離塩基の重量に対して65:35から90:10、80:20から88:12または約85:15のR-アミスルプリドとS-アミスルプリドの比を有する。

【0219】

様々な実施態様において、放出調節多微粒子カプセル剤は、表10に明記されているものに実質的に従ったR-アミスルプリド微粒子の相対成分組成を有し；すなわち、多微粒子カプセル剤中のR-アミスルプリド微粒子における様々な成分の重量比は、表10に明記されている比（絶対重量ではない）に実質的に従う。表10の組成の成分の絶対量は、

50

微粒子からなり、次いで溶解が試験された（以下にさらに記載されている）カプセル剤中
で見い出された量である。そのように試験された各ロットは、同一の（R）-アミスルプ
リドの量および様々な量のポリマーコーティングからなる。

【0220】

様々な実施態様において、本発明は、表11に明記されているものに実質的に従ったS
-アミスルプリド微粒子の相対成分組成を有する放出調節多微粒子医薬カプセル剤を提供
し；すなわち、多微粒子カプセル剤中のS-アミスルプリド微粒子における様々な成分の
重量比は、表11に明記されている比（絶対重量ではない）に実質的に従う。表11の組
成の成分の絶対量は、微粒子からなり、次いで溶解が試験された（以下にさらに記載され
ている）カプセル剤中に見い出された量である。そのように試験された各ロットは、同一
の（S）-アミスルプリドの量および様々な量のポリマーコーティングからなる。

10

【表16】

表10
R-アミスルプリド微粒子製剤の組成

| 成分 | 機能 | 量(mg) | | |
|--------------------|-------------------|-------|------------------|------------------|
| | | IR粒子 | ロットRC10 (10%) | ロットRC40 (40%) |
| (R)-アミスルプ リド | API | 200 | 200 | 200 |
| ヒドロキシプロ ピルセルロース | 結合剤 | 44.0 | 44.0 | 44.0 |
| 微粒子化タルク | 滑沢剤 | 44.4 | 44.4 | 44.4 |
| エチルセルロー ス | ポリマーコート中の ポリマー | - | 23.3 | 93.0 |
| クエン酸トリエ チル | ポリマーコート中の 可塑剤 | - | 5.6 | 22.3 |
| 総重量 | | 288.4 | 317.2 | 403.8 |

20

30

40

50

【表 17】

表 11
S-アミスルプリド微粒子製剤の組成

| 成分 | 機能 | 量(mg) | | | | | | |
|----------------|---------------|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | IR粒子 | ロットSC1 0 (10%) | ロットSC2 0 (20%) | ロットSC3 0 (30%) | ロットSC4 0 (40%) | ロットSC5 0 (50%) | ロットSC6 0 (60%) |
| (S)-アミスルプリド | API | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 結合剤 | 44.0 | 44.0 | 44.0 | 44.0 | 44.0 | 44.0 | 44.0 |
| 微粒子化タルク | 滑沢剤 | 44.6 | 44.6 | 44.6 | 44.6 | 44.6 | 44.6 | 44.6 |
| エチルセルロース | ポリマーコート中のポリマー | - | 23.3 | 46.5 | 69.8 | 93.1 | 116.4 | 139.6 |
| クエン酸トリエチル | ポリマーコート中の可塑剤 | - | 5.6 | 11.2 | 16.8 | 22.3 | 27.9 | 33.5 |
| 総重量 | | 288.6 | 317.5 | 346.3 | 375.2 | 404.04 | 432.9 | 461.8 |

10

20

【0221】

30

表 10 および 11 の製剤を含む微粒子についての粒径分布は、表 12 および 13 でそれぞれ示されている。これらの粒径分布は、ふるい分析を使用して測定し；微粒子は、微粒子を個別のサイズ範囲に分けるために振とうするワイヤーメッシュふるいの積層（BS 410 および ISP 3310 - 1 規格、ならびに表 12 および 13 の 1 列目で指し示されている公称開口サイズに準拠する）を通して移動させる。

【0222】

表 11 の微粒子の走査型電子顕微鏡（SEM）画像は、図 2A ~ 2C で示されている。SEM 試料は、イオンスパッタリングシステム（Hitachi E1030）を使用して Pt - Pd 合金でスパッタコーティングした。SEM 画像は、Hitachi S-3400N 走査型電子顕微鏡を使用して得た。

40

50

【表 1 8】

表 1 2
表 1 0 の製剤における微粒子の粒径分布 (PSD)
ふるいのサイズによる分率

| ふるいのサイズ (ミクロン) | IR粒子 | ロットRC40 (40%) |
|----------------|-------|------------------|
| >500 | 0.25 | 0.0 |
| >355 | 0.49 | 1.7 |
| >250 | 0.82 | 22.0 |
| >212 | 24.96 | 35.0 |
| >180 | 33.96 | 17.4 |
| >125 | 27.33 | 21.3 |
| >90 | 2.86 | 2.4 |
| >63 | 1.64 | 0.3 |
| ベース | 0.49 | 0.0 |

10

【表 1 9】

表 1 3
表 1 1 の製剤における微粒子の粒径分布 (PSD)
ふるいのサイズによる分率

| ふるいのサイズ (ミクロン) | IR粒子 | ロットSC30 (30%) | ロットSC60 (60%) |
|----------------|--------|------------------|------------------|
| >500 | 0.00 | 0.00 | 0.24 |
| >355 | 1.49 | 1.98 | 1.72 |
| >250 | 1.75 | 11.13 | 24.08 |
| >212 | 20.45 | 40.60 | 50.61 |
| >180 | 43.14 | 36.88 | 17.94 |
| >125 | 28.93 | 9.16 | 5.16 |
| >90 | 1.24 | 0.25 | 0.25 |
| >63 | 0.25 | 0.00 | 0.00 |
| 通過 | 2.75 | 0.00 | 0.00 |
| D50 (μm) | 192.40 | 215.40 | 232.00 |

20

30

【0 2 2 3】

図 3 A および 3 B における製剤のインビトロ溶出プロファイルは、米国薬局方 (USP) 第 7 1 1 章溶出試験の装置 2 ; USP 4 1 - NF 3 6 一般章 < 7 1 1 > 溶出試験により記載されているものに実質的に従ったパドル装置を使用して得た。装置は、図 3 A および 3 B の MR 製剤溶解データについて表 5 に記載されているように動作させた。アミスルブリドの放出は、媒体から得た 1 . 5 ml の試料から判定し、Kineticex Biphenyl、4 . 6 × 1 0 0 mm、2 . 6 μm (P/N : 0 0 D - 4 6 2 2 - E 0) カラムおよび図に指し示されている時点で 2 8 0 nm にセットした UV 検出器を用いる HPLC を使用して分析した。図 3 A および 3 B でプロットされているデータもそれぞれ、以下の表 1 4 および 1 5 で示されている。

40

50

【表 2 0】

表 1 4
 図 3 A のデータ (データは A P I 放出%対時間である)

| 時間(時間) | IR 粒子 | ロットRC10 (10%) | ロットRC40 (40%) |
|--------|-------|---------------|---------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.5 | 89.3 | 82.9 | 21.5 |
| 1 | 95.5 | 89.7 | 33.1 |
| 1.5 | 99.6 | 99.7 | 44.6 |
| 2 | 98.3 | 98.2 | 48.0 |
| 3 | 98.4 | 98.6 | 55.0 |
| 4 | 98.6 | 98.7 | 60.8 |
| 6 | 99.1 | 99.1 | 69.3 |
| 8 | 99.2 | 99.3 | 76.1 |
| 10 | 99.4 | 99.5 | 81.3 |
| 12 | 99.7 | 99.7 | 85.5 |
| 18 | 100.0 | 100.0 | 93.6 |

10

【表 2 1】

表 1 5
 図 3 B のデータ (データは A P I 放出%対時間である)

| 時間 (分) | IR粒子 | ロットS C10 (10%) | ロットS C20 (20%) | ロットS C30 (30%) | ロットS C40 (40%) | ロットS C50 (50%) | ロットS C60 (60%) |
|-----------|------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | 91.4 | 79.5 | 41 | 20.9 | 12.5 | 7.1 | 3.8 |
| 60 | 95.3 | 81.0 | 56.5 | 33.9 | 24.1 | 17.2 | 10.0 |
| 90 | 98.2 | 83.3 | 68.9 | 51.6 | 33 | 24.1 | 15.4 |
| 120 | 98.5 | 84.7 | 74.6 | 62.6 | 37.4 | 26.6 | 17.3 |
| 180 | 98.6 | 86.0 | 80.7 | 76.2 | 44.4 | 30.5 | 20 |
| 240 | 98.7 | 87.0 | 84.3 | 83.4 | 50.4 | 33.8 | 22.2 |
| 360 | 98.7 | 88.5 | 89.7 | 89.9 | 59.6 | 39.6 | 26.1 |
| 480 | 99.6 | 90.0 | 92.8 | 92.2 | 66.7 | 44.8 | 29.5 |
| 495 | | 90.3 | 93.8 | 92.3 | 67.6 | 45.3 | 30.2 |

20

30

【0 2 2 4】

様々な実施態様において、放出調節多微粒子カプセル剤は、表 1 6 A および 1 6 B に明記されているものに実質的に従った組成物を有する。表 1 6 A および 1 6 B のカプセル剤はそれぞれ、200mg または 100mg の (R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリドを 85 : 15 の R : S 比で、および微粒子の場合は様々な量のポリマーコーティングを含む。本明細書に記載されている場合、多微粒子カプセル剤は、適切な量のポリマーでコーティングした (R) - アミスルプリド微粒子およびポリマーでコーティングした (S) - アミスルプリド微粒子を、カプセル剤内で組み合わせることにより生成される。

40

50

【表 2 2】

表 1 6 A
多微粒子カプセル剤の組成

| 成分 | 機能 | ロットC1 | ロットC1 | ロットC1 | ロットC1 |
|----------------|---------|------------|------------|------------|------------|
| | | A (10%) | B (40%) | C (40%) | D (10%) |
| | | mg | mg | mg | mg |
| (R)-アミスルプリド | API | 170.0 | 170.0 | 85.0 | 85.0 |
| (S)-アミスルプリド | API | 30.0 | 30.0 | 15.0 | 15.0 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 結合剤 | 44.0 | 44.0 | 22.0 | 22.0 |
| 微粉化タルク | 滑沢剤 | 44.4 | 44.4 | 22.2 | 22.2 |
| エチルセルロース | ポリマーコート | 23.2 | 93.0 | 46.5 | 11.6 |
| クエン酸トリエチル | ポリマーコート | 5.5 | 22.3 | 11.2 | 2.8 |
| カプセル剤当たりの総量 | | 317.2 | 403.8 | 201.9 | 158.6 |
| ゼラチンカプセル | 被包 | 1単位 | 1単位 | 1単位 | 1単位 |

10

20

【表 2 3】

表 1 6 B
多微粒子カプセル剤の組成

| 成分 | 機能 | ロットC2A | ロットC2B |
|----------------|---------|---------|--------|
| | | (22.5%) | (30%) |
| | | mg | mg |
| (R)-アミスルプリド | API | 170.0 | 170.0 |
| (S)-アミスルプリド | API | 30.0 | 30.0 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 結合剤 | 44.0 | 44.0 |
| 微粉化タルク | 滑沢剤 | 44.4 | 44.4 |
| エチルセルロース | ポリマーコート | 52.5 | 69.9 |
| クエン酸トリエチル | ポリマーコート | 12.4 | 16.6 |
| カプセル剤当たりの合計 | | 353.3 | 374.9 |
| ゼラチンカプセル | 被包 | 1単位 | 1単位 |

30

40

50

【表 2 4】

表 1 7
表 1 6 A のロット C 1 B および C 1 C の製剤における微粒子での PSD
ふるいのサイズによる分率

| ふるいのサイズ (ミクロン) | R-アミスルプリド粒子 ロット C1B および C1C (40%) | S-アミスルプリド粒子 ロット C1B および C1C (40%) |
|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| >500 | 0.0 | 0.1 |
| >355 | 1.7 | 3.8 |
| >250 | 22.0 | 30.7 |
| >212 | 35.0 | 38.7 |
| >180 | 17.4 | 14.4 |
| >125 | 21.3 | 12.1 |
| >90 | 2.4 | 0.2 |
| >63 | 0.3 | 0.0 |
| ベース/<75 | 0.0 | 0.0 |

10

【0 2 2 5】

表 1 6 A におけるロット C 1 B およびロット C 1 C の製剤を含む微粒子についての粒径分布は、表 1 7 に示されている。これらの粒径分布は、ふるい分析を使用して判定し；微粒子を個別のサイズ範囲に分けるために振とうするワイヤーメッシュふるいの積層（表 1 7 の 1 列目で指し示されている公称開口サイズで）を通して移動させた。

20

【0 2 2 6】

図 4 A および F I G 4 B における製剤のインピトロ溶出プロファイルは、米国薬局方（U S P）第 7 1 1 章溶出試験の装置 2；U S P 4 1 - N F 3 6 一般章 < 7 1 1 > 溶出試験により記載されているパドル装置を使用して得た。装置は、図 4 A および 4 B の M R 製剤溶解データについて表 5 に記載されているように動作させた。アミスルプリドの放出は、媒体から得た 1 . 5 m l の試料から判定し、K i n e t e x B i p h e n y l、4 . 6 × 1 0 0 m m、2 . 6 μ m (P / N : 0 0 D - 4 6 2 2 - E 0) カラムおよび図に指し示

30

40

50

【表 2 5】

表 1 8 A
 図 4 A のデータ (データは A P I 放出%対時間である)

| 時間(時間) | ロットC1D (100 mg, 10%) | ロットC1A (200 mg, 10%) | ロットC1C (100mg, 40%) | ロットC1B (200mg, 40%) |
|--------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.5 | 71.2 | 73.2 | 11.8 | 14.9 |
| 1 | 84.2 | 82.7 | 22.3 | 26.1 |
| 1.5 | 100.9 | 95.7 | 33.8 | 35.4 |
| 2 | 97.9 | 95.3 | 36.2 | 39.0 |
| 3 | 98.7 | 96.3 | 41.4 | 45.4 |
| 4 | 99.0 | 97.1 | 46.7 | 50.8 |
| 6 | 99.2 | 97.8 | 54.5 | 59.7 |
| 8 | 99.9 | 98.7 | 62.7 | 67.1 |
| 10 | 99.3 | 99.1 | 68.9 | 73.0 |
| 12 | 99.8 | 99.4 | 74.4 | 78.0 |
| 18 | 100.0 | 100.0 | 85.3 | 87.4 |

10

20

【表 2 6】

表 1 8 B
 図 4 B のデータ (データは A P I 放出%対時間である)

| 時間(時間) | ロットC2A (22.5%) | ロットC2B (30%) |
|--------|-------------------|-----------------|
| 0 | 0 | 0 |
| 0.5 | 28.6 | 14.2 |
| 1 | 46.8 | 26.0 |
| 1.5 | 66.1 | 35.8 |
| 2 | 76.1 | 39.9 |
| 3 | 87.6 | 47.5 |
| 4 | 93.4 | 54.0 |
| 6 | 98.0 | 64.2 |
| 8 | 99.9 | 72.2 |
| 10 | 100.6 | 77.9 |
| 12 | 101.2 | 82.1 |
| 18 | 101.6 | 90.3 |

30

40

【0 2 2 7】

様々な実施態様において、放出調節多微粒子カプセル剤は、表 5 および本明細書に明記されている二段階インビトロ溶出試験を実質的に使用して試験した場合、図 4 A におけるロット C 1 A、図 4 A におけるロット C 1 B、図 4 A におけるロット C 1 C または図 4 A におけるロット C 1 D のものに実質的に従った溶出プロファイルを有する。

【0 2 2 8】

様々な実施態様において、放出調節多微粒子カプセル剤は、表 5 および本明細書に明記されている二段階インビトロ溶出試験を実質的に使用して試験される場合、図 4 B におけるロット C 2 A または図 4 B におけるロット C 2 B のものに実質的に従った溶出プロファイルを有する。

50

【0229】

本明細書に記載されている放出調節カプセル剤を調製するために、多彩な手順を使用できる。例えば、表16Aおよび16Bの放出調節カプセル剤を調製するために使用される表10の(R)-アミスルプリド微粒子、表11の(S)-アミスルプリド微粒子、ならびに実質的に鏡像異性的に純粋な(R)-アミスルプリドのコーティング微粒子および実質的に鏡像異性的に純粋な(S)-アミスルプリドのコーティング微粒子は、以下のように調製した。コーティングされていない実質的に鏡像異性的に純粋な(R)-アミスルプリド微粒子およびコーティングされていない実質的に鏡像異性的に純粋な(S)-アミスルプリド微粒子は、同一の手順を別々に使用して作り；また、別々にコーティングして、同一の手順を使用した放出調節微粒子を作った。

10

【0230】

未コーティング微粒子は、以下のように調製した。有効医薬成分((R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリド)を、スクリーンミルで別々に砕塊し、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース)をふるい分け振とう機で別々に砕塊した。砕塊した原薬微粒子原料をそれぞれ、砕塊したヒドロキシプロピルセルロースおよび微粒子化タルク(滑沢剤)と別々に組み合わせ、ブレンドし、次いで高せん断湿式造粒機で精製水を噴霧して、湿潤微粒子を作ることにより造粒し、湿潤微粒子を次いで流動床造粒機中で乾燥させた。得られた乾燥微粒子をふるい分け振とう機でふるい分けて、即時放出(IR)微粒子を得た。得られた乾燥IR微粒子を次いでコーティングして(それぞれ別々のエナンチオマー)、各エナンチオマーの放出調節(MR)微粒子を調製した。

20

【0231】

より具体的には、有効医薬成分((R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリド)と様々な賦形剤を混合して顆粒を形成する前に、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドを別々に砕塊した。砕塊は、丸棒インペラー、およびスクリーンサイズ1.143mmを有する円形孔スクリーンで構成されており、インペラーを743min⁻¹の低い回転速度で動作させるPowrex(Quadro)ComillQC-194Sを用いた。ヒドロキシプロピルセルロースの砕塊は、150mmのふるいを有し、ふるいメッシュサイズが150μmおよび500μmのIIDAふるい分け振とう機(ES-65)を、230rpmで回転させ、130rpmでタッピングする振とうレベル、およびふるい分け合計時間10分で用いた。

30

【0232】

造粒は、ストレートタイプ35°のブレード(400rpmで回転)、60mm×3プレート(クロススクリー(3000rpmで回転)、20NL/min(ブレード)、10NL/min(クロススクリー)の封入空気圧、2流体ノズルスプレーガン(サイズが0.5mm IDのスプレーガンノズルを有し、ノズルチップからエアキャップまでの長さが0.5mm、4g/minの噴霧速度、0.08MPaの噴霧空気圧で動作させる)で構成されているPowrex FM-VG-05(合計容量:5L)造粒機を使用して達成した。温度コントロールジャケットは、プロセスにおいて様々な工程が必要に応じて使用および設定できることが理解されるべきである。

【0233】

造粒するための手順は、以下の通りであった。タルクを造粒機の容器に添加し、1分ブレンドした。適正な比率でふるい分けたヒドロキシプロピルセルロースを、プラスチック袋中の砕塊したAPI((R)-アミスルプリドまたは(S)-アミスルプリド)に添加し、軽く混合した。得られた混合物を造粒機の容器(タルクを含有する)に添加し、3分ブレンドした。結合剤(精製水)の噴霧を次いでスタートさせ、以下の量で噴霧し、以下の11種のアリコートブレンドした:50g噴霧したアリコート1;50g噴霧したアリコート2;25g噴霧したアリコート3;0g噴霧したアリコート4(5minブレンドした);15g噴霧したアリコート5、0g噴霧したアリコート6(5minブレンドした);15g噴霧したアリコート7;0g噴霧したアリコート8(5minブレンドした);0g噴霧したアリコート9(3minブレンドした);0g噴霧したアリコート1

40

50

0 (2 min ブレンドした) ; および 0 g 噴霧したアリコート 11 (2 min ブレンドした)。噴霧後、容器、ブレード、クロススクリー、および蓋の表面に接着した顆粒を含む、容器中のすべての顆粒を刮ぎ取り、11種のアリコートの噴霧およびブレンド、ならびに刮ぎ取る工程を繰り返した。以前に言及されているように、このプロセスは、API ((R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリド) のそれぞれに対して別々に実行する、すなわち所定のバッチは、実質的に単一のアミスルプリドのエナンチオマーのみを含有することが理解されるべきである。

【0234】

造粒後、生じた微粒子は、 $0.79 \sim 0.91 \text{ m}^3 / \text{min}$ の吸気流および 80 の吸気温度で動作させる Powrex FD - MP - 01 (合計容量: $0.6 \sim 3 \text{ L}$) を使用して乾燥させた。湿潤微粒子を容器に添加し、乾燥をスタートさせた。排気温度が 40 に達した際に乾燥を止め、微粒子を水の損失について試験し; 乾燥での損失 (LOD) は NMT 2.0% にすべきである。

【0235】

乾燥させた微粒子は、次いで、 150 mm のふるいを有し、ふるいメッシュサイズが $106 \mu\text{m}$ および $500 \mu\text{m}$ の IIDA ふるい分け振とう機 (ES - 65) を、 230 rpm で回転させ、 130 rpm でタッピングする振とうレベル、および合計ふるい分け時間 10 分で使用してふるい分けた (それぞれのエナンチオマーで別々に)。得られた即時放出微粒子を次いでコーティングして、MR 微粒子を調製した。

【0236】

具体的には、単一のエナンチオマーの IR 微粒子を、 $0.77 \sim 0.94 \text{ m}^3 / \text{min}$ の吸気流、 0.2 MPa の SPC パルス空気圧、2 流体ノズルスプレーガン (サイズが 1.2 mm ID のスプレーガンノズルを有し、ノズルチップからエアキャップまでの長さが 2.0 mm 、 $4 \text{ g} / \text{min}$ の噴霧速度、 0.2 MPa の噴霧空気圧で動作させる) で構成されている 650 g バッチにて、Powrex / FD - MP - 01 / SPC (合計容量: $0.6 \sim 3 \text{ L}$) ガス懸濁液 / 流動床装置でコーティングして、予熱により初期入口温度を 67 、また、 $36 \sim 40$ の範囲を呈する出口目標温度を 38 とした。予熱後、特定のエナンチオマーの IR 微粒子を、容器に添加し、造粒および噴霧をスタートした。コーティング量を重量によりモニターし (必要な場合は)、噴霧量が望ましいコーティングレベルに達した際に造粒機を止めた。以前に言及されているように、このプロセスは、API ((R) - アミスルプリドおよび (S) - アミスルプリド) のそれぞれに対して別々に実行する、すなわち所定のバッチは、実質的に単一のアミスルプリドのエナンチオマーのみを含有することが理解されるべきである。

【0237】

コーティング微粒子は、次いで、金属トレイおよびトレイ上の 1.5 cm 厚の微粒子層を有し、 60 にて動作させる TABAI / perfect oven PH - 400 (直接加熱、トレイおよびトラックを有する静止固体床乾燥機) を使用して乾燥させ、 18 時間乾燥させた。乾燥に続いて、微粒子を、 $500 \mu\text{m}$ のふるいで手作業にてふるい分けた。

【0238】

(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド

【0239】

放出調節剤は、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物、または薬学的に許容されるそれらの塩を含み、(R) - (+) - アミスルプリドの量が、(S) - (-) - アミスルプリドの量より多い。

【0240】

様々な実施態様において、(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩のエナンチオマー比は、遊離塩基の重量で約 $65 : 35$ から約 $90 : 10$ 、または遊離塩基の重量で約 $65 : 35$ 、 $66 : 34$ 、 $67 : 33$ 、 $68 : 32$ 、 $69 : 31$ 、 $70 : 30$ 、 $71 : 29$ 、 $72 : 28$ 、 $73 : 2$

10

20

30

40

50

7、74：26、75：25、76：24、77：23、78：22、79：21、80：20、81：19、82：18、83：17、84：16、85：15、86：14、87：13、88：12、89：11または90：10の範囲である。様々な実施態様において、(R) - アミスルプリドと(S) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の比は、重量で85：15である。様々な実施態様において、(R) - アミスルプリドおよび(S) - アミスルプリドを組み合わせた総量は、約50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、750mg、800mg、900mgまたは1000mgである。様々な実施態様において、1回投与されると、または治療サイクルで投与されると、(R) - (+) - アミスルプリドおよび(S) - (-) - アミスルプリドを組み合わせた総量は、約50～1000mgまたは約200～750mgの範囲である。 10

【0241】

様々な実施態様において、(R) - (+) - アミスルプリドと(S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の比は、対象において投与後に、ドーパミンD₂受容体の占有率約20%から約60%；および、例えば1つまたは複数の(a)10分を超える急速眼球運動(REM)睡眠の減少；(b)約20分を超えるREM睡眠への待ち時間、または(c)約5%を超える総睡眠時間に対する総REM睡眠時間の減少により特徴付けられる、REM睡眠における時間の抑制をもたらすのに有効な比である。

【0242】

様々な実施態様において、(R) - アミスルプリドおよび(S) - アミスルプリドを組み合わせた総量は、約15分から約60分の急速眼球運動(REM)睡眠における時間の抑制を引き起こすのに十分である。 20

【0243】

様々な実施態様において、RおよびSアミスルプリドの相当量は、放出調節医薬組成物から放出されると、D₂占有率が約20%から約60%になるように選択される。約65%を超える占有率は、有害事象に関連する。有害事象を考慮すると、いくつかの実施態様において、組成物におけるS異性体の量は、放出調節医薬組成物から放出の際に、約60%または約50%のD₂占有率を達成するのに必要な量を超えるべきではない。いくつかの実施態様において、S - アミスルプリドの量は、約20%から約25%のD₂占有率を達成するのに最小限にすべきである。いくつかの実施態様において、S - アミスルプリドの量は、約25%から約30%のD₂占有率を達成するのに最小限にすべきである。 30

【0244】

ドーパミンD₂受容体占有率は、例えば、ヒト脳において、結果の統計学的有意性を得るのに十分な数のヒト群にて観察される平均占有率で、D₂陽電子放射断層撮影法(PET)により測定できる。REM睡眠の抑制は、例えば、結果の統計学的有意性を得るのに十分な数のヒト群で観察される平均阻害で、ヒト対象におけるポリソムノグラフィ(PSG)により測定できる。

【0245】

様々な実施態様において、投与されるR - アミスルプリドの量は、放出調節組成物からの放出の際に、REM睡眠時間において患者が要する時間の少なくとも約10分から約45分、約15分から30分または約18分から約31分の短縮を達成するのに十分にすべきである。 40

【0246】

(S) - (-) - アミスルプリドの投与間隔は、放出調節組成物からの放出の際に、有害事象を抑える望ましい治療効果を達成するのに約20%から約60%のD₂占有レベルを達成するのに十分にすべきである。約70%から約75%を超えるレベルにて、高まった頻度および重症度で有害事象が発生する。高いD₂占有率を達成する高い投与レベルは、患者が許容できないレベルの有害事象を経験していない場合に使用できる。(S) - (-) - アミスルプリドの典型的な1日投与量は、約5mgから約150mg、約10mgから約150mgもしくは約15mgから約100mg、または様々な実施態様において 50

、1日投与量は、約20mgから約35mgである。すべての投与量は、遊離塩基としてのものである。投与量は、単一の1日投与量または分割投与量で投与され得る。

【0247】

(R) - (+) - アミスルプリド遊離塩基の典型的な1日投与量は、約50mgから約1000mg、約100mgから約600mg、約100mgから約300mgまたは約130mgから約180mgである。すべての投与量は、遊離塩基としてのものである。投与量は、単一の1日投与量または分割投与量で投与され得る。

【0248】

様々な実施態様において、(R) - (+) - アミスルプリドと(S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の比は、対象において、投与後に、前記対象におけるドーパミンD₂活性およびセロトニン5-HT₇活性を阻害し、その結果、セロトニン5-HT₇受容体阻害定数とドーパミンD₂受容体阻害定数の比を約2から約6、約3から約5の範囲または約4とするのに有効な比である。

10

【0249】

様々な実施態様において、ドーパミンD₂受容体阻害定数は、約11nMから約20nMの範囲であり、セロトニン5-HT₇受容体阻害定数は、約40nMから約85nMの範囲である。様々な実施態様において、ドーパミンD₂受容体阻害定数は、約15nMから約20nMの範囲であり、セロトニン5-HT₇受容体阻害定数は、約50nMから約80nMの範囲である。様々な実施態様において、ドーパミンD₂受容体阻害定数は、約17nMであり、セロトニン5-HT₇受容体阻害定数は、約66nMである。

20

【0250】

様々な実施態様において、(R) - アミスルプリドと(S) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の比は、対象において、投与後に、前記対象におけるドーパミンD₂活性およびセロトニン5-HT₇活性を阻害し、その結果、セロトニン5-HT₇受容体阻害定数とドーパミンD₂受容体阻害定数の比を、約2から約6、および様々な実施態様において、約3から約5の範囲とするのに有効であり；(R) - アミスルプリドと(S) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の比は、重量で約80:20、約81:19、約82:18、約83:17、約84:16、約85:15、約86:14、約87:13、約88:12、約89:11または約90:10であり；様々な実施態様において、遊離塩基の重量で約85:15である。

30

【0251】

様々な実施態様において、治療サイクルにおける(R) - (+) - アミスルプリドと(S) - (-) - アミスルプリドの比は、重量で約85:15であり、治療サイクルは1日1回であり、(R) - (+) - アミスルプリドおよび(S) - (-) - アミスルプリドの総量は、治療サイクルで200mgまたは400mgである。

【0252】

様々な実施態様において、放出調節医薬組成物中の(R) - アミスルプリドおよび(S) - アミスルプリドを組み合わせた総量は、1回投与されると、または治療サイクルで投与されると、または対象に投与された場合、約20%から約60%のドーパミンD₂受容体の占有率；および、例えば、1つまたは複数の(a)約10分を超える急速眼球運動(REM)睡眠の減少；(b)約15分を超えるREM睡眠への待ち時間、または(c)約5%を超える総睡眠時間に対する総REM睡眠時間の減少により特徴付けられるREM睡眠における時間の抑制を得るのに十分である。

40

【0253】

様々な実施態様において、(R) - アミスルプリドと(S) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の比は、約30%から約50%のドーパミンD₂受容体の占有率を提供するのに有効である。

【0254】

様々な実施態様において、(R) - アミスルプリドと(S) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の比は、1つまたは複数の(i)約10分を超えるREM睡

50

眠の減少；(i i) 約 20 分を超える R E M 睡眠の減少；(i i i) 約 15 分から約 45 分の R E M 睡眠の減少；および(i v) 約 15 分から約 30 分の R E M 睡眠の減少を提供するのに有効である。

【 0 2 5 5 】

様々な実施態様において、(R) - アミスルプリドと(S) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の比は、1つまたは複数の(i) 約 5 % を超える総睡眠時間に対する総 R E M 睡眠時間の減少；(i i) 約 6 . 5 % を超える総睡眠時間に対する総 R E M 睡眠時間の減少；および(i i i) 約 8 % を超える総睡眠時間に対する総 R E M 睡眠時間の減少を提供するのに有効である。

【 0 2 5 6 】

様々な実施態様において、(R) - アミスルプリドおよび(S) - アミスルプリドを組み合わせた量は、遊離塩基の重量で約 50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、825 mg、850 mg、875 mg、900 mg、925 mg、950 mg、975 mg または 1000 mg である。

【 0 2 5 7 】

様々な実施態様において、(R) - アミスルプリドおよび(S) - アミスルプリドを組み合わせた量は、遊離塩基の重量で約 50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、825 mg、850 mg、875 mg、900 mg、925 mg、950 mg、975 mg または 1000 mg であり、(R) - アミスルプリドと(S) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の比は、重量で約 65 : 35、66 : 34、67 : 33、68 : 32、69 : 31、70 : 30、71 : 29、72 : 28、73 : 27、74 : 26、75 : 25、76 : 24、77 : 23、78 : 22、79 : 21、80 : 20、81 : 19、82 : 18、83 : 17、84 : 16、85 : 15、86 : 14、87 : 13、88 : 12、89 : 11 または 90 : 10 であり；および様々な実施態様において、遊離塩基の重量で 85 : 15 である。

【 0 2 5 8 】

治療方法

【 0 2 5 9 】

医薬および放出調節組成物は、対象における精神障害、対象における神経障害、または神経障害および精神障害の両方を治療するために使用でき、かつ/またはそれらを治療する医薬を製造するために使用でき、障害は、気分障害、双極性障害(B P D)、鬱病、双極性鬱病、双極性 I 障害に関連する大鬱病エピソード、大鬱病性障害(M D D)、大鬱病性障害の補助的処置として；混合性の特徴を伴う大鬱病性障害(M D D - M F)、治療抵抗性鬱病(T R D)、統合失調症、統合失調症の陰性症状、および統合失調感情障害のうちの1つまたは複数を含むが、それらに限定されない。

【 0 2 6 0 】

様々な態様および実施態様において、対象において精神障害を治療する方法であって、(R) - (+) - アミスルプリドの量が(S) - (-) - アミスルプリドより多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび(S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固体経口剤形の放出調節組成物を対象に投与することを含む方法が提供される。様々な実施態様において、1つまたは複数の薬学的に許容される

10

20

30

40

50

賦形剤は、1つまたは複数の持続放出性薬剤を含む。様々な実施態様において、精神障害は、双極性障害および/または双極性障害に関連する鬱病である。(R) - (+) - アミスルプリドと(S) - (-) - アミスルプリドの比または薬学的に許容されるそれらの塩は、遊離塩基の重量で約65 : 35から約90 : 10、約80 : 20から約88 : 12の範囲、または約85 : 15であり得る；および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤。様々な実施態様において、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤は、1つまたは複数の持続放出性薬剤を含む。

【0261】

治療方法の様々な実施態様において、

【0262】

(1) 放出調節組成物が、遊離塩基の重量で1日当たり約200 mgから約400 mgの量のアミスルプリドを固体経口剤形として、様々な実施態様で1日1回投与される；ならびに/または

10

【0263】

(2) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、投与後12時間の期間で、(a) アミスルプリド10 mg当たり約0.45ミリ秒(ms)未満；(b) アミスルプリド10 mg当たり約0.30ミリ秒(ms)未満；(c) アミスルプリド10 mg当たり約0.20ミリ秒(ms)未満；(d) アミスルプリド10 mg当たり約0.15ミリ秒(ms)未満；(e) アミスルプリド10 mg当たり約0.10ミリ秒(ms)未満；(f) アミスルプリド10 mg当たり約0.05ミリ秒(ms)未満；もしくは(g) アミスルプリド10 mg当たり約0.02ミリ秒(ms)未満の集団の平均の最大QT間隔延長をもたらす；ならびに/または

20

【0264】

(3) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、投与後12時間の期間で、(a) 約10ミリ秒未満(ms)；(b) 約9ミリ秒未満(ms)；(c) 約8ミリ秒未満(ms)；(d) 約7ミリ秒未満(ms)；(e) 約6ミリ秒未満(ms)；もしくは(f) 約5ミリ秒未満(ms)の集団の平均最大QTcF間隔延長をもたらす；ならびに/または

【0265】

(4) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、同等の即時放出製剤と比較して、(a) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約75%短い；(b) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約65%短い；(c) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約60%短い；(d) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約55%短い；もしくは(e) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約50%短い、投与後12時間の期間での集団の平均の最大QT間隔延長をもたらす；ならびに/または

30

【0266】

(5) 放出調節組成物が、対象集団に投与される場合、前記投与の約27時間後、集団のドーパミンD2受容体の平均占有率約20%から約60%が実現する；ならびに/または

【0267】

(6) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、(a) 即時放出組成物のドーパミンD2受容体占有率の少なくとも85%；(b) 即時放出組成物のドーパミンD2受容体占有率の少なくとも90%；または(c) 即時放出組成物のドーパミンD2受容体占有率の少なくとも95%である集団のドーパミンD2受容体の平均占有率をもたらす；ならびに/または

40

【0268】

(7) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、(A) 投与後約27時間で、即時放出組成物のドーパミンD2受容体占有率の少なくとも85%である集団のドーパミンD2受容体の平均占有率、(B) 即時放出組成物のCmaxの約80%未満であるアミスルプリドの血漿Cmax；および(C) (a) 即時放出組成物の投与後の0から24時間の

50

AUC (AUC₀₋₂₄) の約 80% 未満であるアミスルプリド AUC₀₋₂₄ を提供する；ならびに / または

【0269】

(8) 固体経口剤形は、表 5 に記載されている二段階インビトロ胃腸模擬溶出試験を使用して溶解が試験した場合、(a) 1 時間後に約 40% 未満のアミスルプリド、3 時間後に約 20% 超かつ約 60% 未満のアミスルプリド作用剤、および 6 時間後に約 30% 超かつ 100% 未満のアミスルプリド；(b) 1 時間後に約 30% 未満のアミスルプリド、3 時間後に約 20% 超かつ約 60% 未満のアミスルプリド、および 6 時間後に約 30% 超かつ約 75% 未満のアミスルプリド；(c) 1 時間後に約 20% 未満のアミスルプリド、3 時間後に約 20% 超かつ約 50% 未満のアミスルプリド、および 6 時間後に約 30% 超かつ約 75% 未満のアミスルプリド；(d) 6 時間後に約 30% 超かつ約 50% 未満のアミスルプリド；(e) 約 3 時間後に約 30% から 75% のアミスルプリド、および約 12 時間後に約 75% 超のアミスルプリド；もしくは (f) 約 6 時間後に約 75% 超のアミスルプリドを放出する；ならびに / または

10

【0270】

(9) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、アミスルプリドの C_{min} から C_{max} の変動を最小限に抑えるのに有効である；ならびに / または

【0271】

(10) 精神障害の治療に使用される放出調節組成物は、表 25 の組成および放出調節医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、アミスルプリドの C_{min} と C_{max} との間の差を最小限に抑えるのに有効であり、C_{min} の値が、投与後約 9 時間のものである；ならびに / または

20

【0272】

(11) 精神障害の治療に使用される放出調節組成物は、表 25 の組成および放出調節医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、アミスルプリドの C_{min} と C_{max} との間の差を最小限に抑えるのに有効であり、C_{max} および C_{min} の値が、投与後約 9 時間以内に測定される；ならびに / または

【0273】

(12) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、約 2 未満、約 1.9 未満もしくは約 1.8 未満であるアミスルプリドの C_{max} / C_{min} の比を提供するのに有効であり、C_{min} の値が、投与後約 9 時間のものであり、様々な実施態様において、C_{max} および C_{min} の値が、集団の幾何平均値である；ならびに / または

30

【0274】

(13) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、約 2 未満、約 1.9 未満もしくは約 1.8 未満であるアミスルプリドの集団の C_{max} / C_{min} 比を提供するのに有効であり、C_{max} および C_{min} の値が、投与後約 9 時間以内に測定され、様々な実施態様において、C_{max} および C_{min} の値が、集団の幾何平均値である；ならびに / または

【0275】

(14) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、(i) 投与から T_{max} までのアミスルプリドの血漿濃度対時間の曲線下面積 (AUC) (AUC_{0-Tmax}) が、投与から 48 時間までの曲線下面積 (AUC₀₋₄₈) の約 19% 未満、約 18% 未満、約 17% 未満、約 16% 未満、約 15% 未満、約 14% 未満、約 13% 未満、もしくは約 12% 未満であり；(ii) アミスルプリドの T_{max} は、投与後約 4 から約 6 時間である；ならびに / または

40

【0276】

(15) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、(i) 投与から T_{max} までのアミスルプリドの血漿濃度対時間の曲線下面積 (AUC) (AUC_{0-Tmax}) が、投与から「無限大」の曲線下面積 (AUC_{0-INF}) の約 17% 未満、約 16% 未満、約 15% 未満、約 14% 未満、約 13% 未満、もしくは約 12% 未満であり、(ii) アミスルプリドの T_{max} が、投与後約 4 から約 6 時間であり；ならびに / または

50

【0277】

(16) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、図22Bにおけるロット4Z、図22Fにおけるロット4Z、図22Cにおけるロット3Z、図22Hにおけるロット3Z、図22Jにおけるロット3Z、図22Iにおける摂食状態の対象に対するロット3Z、図22Dにおけるロット3Z摂食状態のプロファイルと実質的に同一の血漿中濃度プロファイルにする；ならびに/または

【0278】

(17) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、図22Gにおけるロット5Zもしくは図22Kにおけるロット6Zのプロファイルと実質的に同一の血漿中濃度プロファイルが得られる；ならびに/または

【0279】

(18) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、表25および放出調節組成物と同一の合計1日量を有するアミスルプリドに記載されている即時放出組成物により達成されるCmaxの約75%未満、70%、65%、60%、55%もしくは50%であるアミスルプリドの血漿Cmaxを提供する；ならびに/または

【0280】

(19) 対象集団に投与された、放出調節組成物は、(i) 1日当たり約200mgで投与される場合、(a) 約350ng/mL未満；(b) 約300ng/mL未満；もしくは(c) 約250ng/mL未満の集団の幾何平均Cmaxを提供し；かつ/もしくは(ii) 1日当たり約400mgで投与される場合、(a) 約500ng/mL未満；(b) 約475ng/mL未満；もしくは(c) 約450ng/mL未満の集団の幾何平均Cmaxを提供し；ならびに/または

【0281】

(20) 放出調節組成物は、総量約200mgのアミスルプリドを含み、対象集団に投与された場合、投与後12時間の期間で、(a) 約10ミリ秒未満(ms)；(b) 約9ミリ秒未満(ms)；(c) 約8ミリ秒未満(ms)；(d) 約7ミリ秒未満(ms)；(e) 約6ミリ秒未満(ms)；または(f) 約5ミリ秒未満(ms)の最大QT間隔延長をもたらす；ならびに/または

【0282】

(21) 放出調節組成物は、総量約200mgのアミスルプリドを含み、対象集団に投与された場合、幾何平均Cmaxで、(a) 約10ミリ秒未満(ms)；(b) 約9ミリ秒未満(ms)；(c) 約8ミリ秒未満(ms)；(d) 約7ミリ秒未満(ms)；(e) 約6ミリ秒未満(ms)；または(f) 約5ミリ秒未満(ms)のQT間隔延長をもたらす。

【0283】

様々な実施態様において、障害は、気分障害、双極性障害(BPD)、鬱病、双極性鬱病、大鬱病性障害(MDD)、大鬱病性障害の補助的処置として、混合性の特徴を伴う大鬱病性障害(MDD-MF)、治療抵抗性鬱病(TRD)、統合失調症、統合失調症の陰性症状、および統合失調感情障害のうちの1つまたは複数である。様々な実施態様において、双極性I障害に関連する大鬱病エピソードを治療するための医薬および方法が提供される。

【0284】

治療サイクル

【0285】

放出調節組成物は、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドのエナンチオマーの両方を含む単一の投与単位形態として、アミスルプリドのエナンチオマーの1つのみを含む別々の放出調節投与単位形態、またはそれらの組み合わせで治療サイクルにて投与できることが理解されるべきである。例えば、様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩、および(S)-アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩は、治療サイクル中に別々に付与される。

10

20

30

40

50

【0286】

さらに、治療サイクルでのアミスルプリドの投与量は、複数の投与レジメンで与えられることが理解されるべきである。例えば、様々な実施態様において、複数の投与レジメンは、2つ以上の放出調節投与単位形態を実質的に同時に投与；2つ以上の放出調節投与単位形態を順次投与；2つ以上の放出調節投与単位形態を互いに一定期間内に、様々な実施態様において、互いに4から48時間以内に投与；およびそれらの組み合わせを含む。

【0287】

例えば、様々な実施態様において、治療サイクルは2日間であり、S-エナンチオマーの総投与量は、治療サイクルごとに（例えば、D2占有率を治療レベルで維持するために）1回付与され、R-エナンチオマーの総投与量は、1日3回まで（例えば、ほぼ等しく空けた間隔で治療サイクルごとに6回まで）付与され、様々な実施態様において、（例えば、望ましい血漿レベルを維持し、1日を通じて5-HT7効果を有するために）投与ごとにほぼ等しい投与量である。

10

【0288】

様々な実施態様において、治療サイクルは毎日であり、（a）1日1回；（b）1日2回；（c）1日3回；または（d）1日4回投与する。様々な実施態様において、治療サイクルは2日間ごとである。

【0289】

様々な実施態様において、治療サイクルにわたる放出調節組成物の比率部分の、（R）-（+）-アミスルプリドと（S）-（-）-アミスルプリドのエナンチオマー比は、遊離塩基の重量で約85：15であり、治療サイクルは毎日であり、（R）-（+）-アミスルプリドおよび（S）-（-）-アミスルプリドの総量は、治療サイクルで約200mgである。様々な実施態様において、治療サイクルでの（R）-（+）-アミスルプリドと（S）-（-）-アミスルプリドのエナンチオマー比は、遊離塩基の重量で約85：15であり、治療サイクルは毎日であり、（R）-（+）-アミスルプリドおよび（S）-（-）-アミスルプリドの総量は、治療サイクルで約400mgである。

20

【0290】

多形体 / 結晶形態

【0291】

様々な実施態様において、様々な組成物、製剤、方法および医薬に使用されるエナンチオマーのアミスルプリドのうち1つまたは両方は、図11A～11Cおよび12A～12Dに記載されている結晶形態Aおよび形態A'のエナンチオマーのアミスルプリドの遊離塩基の結晶形態であることが理解されるべきである。様々な実施態様において、（R）-（+）-アミスルプリドは、結晶形態Aの結晶性（R）-（+）-アミスルプリドであり；（S）-（-）-アミスルプリドは、結晶形態A'の結晶性（S）-（-）-アミスルプリドまたはその両方である。

30

【0292】

様々な実施態様において、エナンチオマーのアミスルプリドは、高い多形体純度、キラル純度、および化学純度のうち1つまたは複数で得られる。

【0293】

様々な実施態様において、（R）-（+）-アミスルプリドは、結晶形態Aの結晶性（R）-（+）-アミスルプリドであり、約95%超の化学純度を有する；（S）-（-）-アミスルプリドは、結晶形態A'の結晶性（S）-（-）-アミスルプリドであり、約95%超の化学純度を有し、または（R）-（+）-アミスルプリドは、約95%超の化学純度を有する結晶形態Aの結晶性（R）-（+）-アミスルプリドであり、（S）-（-）-アミスルプリドは、約95%超の化学純度を有する結晶形態A'の結晶性（S）-（-）-アミスルプリドである。

40

【0294】

様々な実施態様において、本発明の結晶形態は、いくつかの有利な物理的性質を有する。例えば、（S）-アミスルプリドD-酒石酸塩結晶形態と対照的に、（R）-アミスル

50

ブリド形態 A および (S) - アミスルブリド形態 A ' の結晶形態は、実質的に非吸湿性であり、動的蒸気収着 (D V S) により測定される、25 にて 0 から 95 % 相対湿度でスキャンした水分収着等温線が、0.5 % 未満の最大質量変化を呈する一方、結晶性 (S) - アミスルブリド D - 酒石酸塩は、D V S により測定して、25 にて 0 から 95 % 相対湿度でスキャンした水分収着等温線の最大質量変化 $5.2 \pm 9\%$ ($n = 4$ 、 $s = 18.25$) を呈し、高度に吸湿性であると見い出された。

【 0 2 9 5 】

「 D S C 」という略語は、示差走査熱量測定を指し、X R P D という略語は、X 線粉末回折を指し、N M R という略語は、核磁気共鳴を指し、D V S という略語は、動的蒸気収着を指し、H P L C という略語は、高速液体クロマトグラフィーを指し、G C という略語は、ガスクロマトグラフィーを指す。(R) - (+) - アミスルブリドおよび (R) - アミスルブリドという略語は、R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドを指す。(S) - (-) - アミスルブリドおよび (S) - アミスルブリドという略語は、S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドを指す。

10

【 0 2 9 6 】

本明細書で使用される、「多形体純度」という用語は、特定の多形体形態である重量 % を指す。例えば、結晶性 (R) - アミスルブリド形態 A が、95 % 超の多形体純度を有すると特徴付けられる場合、重量に対して物質の 95 % 超が、形態 A の結晶性 (R) - アミスルブリドであり、重量に対して 5 % 未満が (R) - アミスルブリドのある他の多形体または非晶質形態であることを意味する。

20

【 0 2 9 7 】

本明細書で使用される、「キラル純度」および「エナンチオマー純度」という用語は、互換的に使用され、特定のエナンチオマーである重量 % を指す。例えば、物質 (例えば化合物または結晶) を含有する (R) - アミスルブリドが、90 % 超のキラル純度を有すると特徴付けられる場合、重量に対して物質における 95 % 超のアミスルブリドが、(R) - アミスルブリドであり、重量に対して 5 % 未満が、アミスルブリドのある他のエナンチオマー形態であることを意味する。

【 0 2 9 8 】

本明細書で使用される、「化学純度」という用語は、特定の多形体形態を含む特定の化学的実体である重量 % を指す。例えば、結晶性アミスルブリド形態 A が、95 % 超の化学純度を有すると特徴付けられる場合、重量に対して物質の 95 % 超が、結晶性アミスルブリド形態 A であり、重量に対して 5 % 未満が他の多形体を含む他の化合物であることを意味する。

30

【 0 2 9 9 】

例えば、結晶性 (R) - アミスルブリド形態 A が、99 % 超の化学純度および 97 % 超のキラル純度を有すると特徴付けられる場合、重量に対して 97 % 超の物質が、エナンチオマー形態の (R) - アミスルブリド形態 A であり、重量に対して 3 % 未満が、ある他のアミスルブリドのエナンチオマーであること、および重量に対して物質の 99 % 超が、アミスルブリドであり、重量に対して 1 % 未満が、他の化合物であることを意味する。例えば、結晶性 (R) - アミスルブリド形態 A が、99 % 超の化学純度、97 % 超のキラル純度および 95 % 超の多形体純度を有すると特徴付けられる場合、重量に対して物質の 95 % 超が、形態 A の結晶性 (R) - アミスルブリドであり、重量に対して 5 % 未満が、ある他の多形体または (R) - アミスルブリドの非晶質形態であり、重量に対して物質の 97 % 超が、エナンチオマー形態 (R) - アミスルブリドであり、重量に対して 3 % 未満が、ある他のアミスルブリドのエナンチオマーであること、および重量に対して物質の 99 % 超が、アミスルブリドであり、重量に対して 1 % 未満が他の化合物であることを意味する。

40

【 0 3 0 0 】

50

化学純度は、これらに限定されないが、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）およびガスクロマトグラフィー（GC）を含む、いくつかの従来 of 分析技術を使用して特徴付けられる。キラル純度（エナンチオマー純度としても公知）は、これらに限定されないが、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を含むが、いくつかの従来 of 分析技術を使用して特徴付けられる。水含有量は、これに限定されないが、電量滴定を含む、いくつかの従来 of 分析技術を使用して特徴付けられる。

【0301】

例えば、様々な実施態様において、形態Aの結晶性（R）-アミスルプリド、形態A'の結晶性（S）-アミスルプリドまたはその両方が、約90%超の多形体純度、約95%超の多形体純度、約97%超の多形体純度、約99%超の多形体純度、約99.5%超の多形体純度、約99.7%超の多形体純度、または約99.9%超の多形体純度を有する活性成分として用意される。

【0302】

例えば、様々な実施態様において、形態Aの結晶性（R）-アミスルプリド、形態A'の結晶性（S）-アミスルプリドまたはその両方は、約95%超の化学純度、約97%超の化学純度、約99%超の化学純度、約99.5%超の化学純度、約99.7%超の化学純度、または約99.9%超の化学純度を有する活性成分として用意される。様々な実施態様において、形態Aの結晶性（R）-アミスルプリド、形態A'の結晶性（S）-アミスルプリドまたはその両方は、約8000ppm未満の残留溶媒、約6000ppm未満の残留溶媒、約4000ppm未満の残留溶媒、約2000ppm未満の残留溶媒、約1000ppm未満の残留溶媒、約800ppm未満の残留溶媒、または約500ppm未満の残留溶媒を有するものとして用意される。

【0303】

障害

【0304】

The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Ed., 以下「DSM-5」）、American Psychiatric Association、2013年刊行は、全体を本明細書の一部とし、様々な疾患および障害の診断に関して当業者が信頼する標準的な診断系を示している。

【0305】

様々な態様において、医薬および方法が治療する疾患または障害は、1つまたは複数の、精神障害；気分障害；鬱病性障害；双極性障害；双極性鬱病（例えば双極性I障害に関連する大鬱病エピソード）、統合失調症；統合失調感情障害；不安障害；強迫性障害；神経認知障害に関連する行動障害；行為障害；神経障害；薬物誘発性運動障害；および運動不全を含む。

【0306】

様々な実施態様において、神経学的または精神医学的疾患または障害は、1つまたは複数の、気分障害、双極性障害（BPD）、鬱病、双極性鬱病、双極性I障害に関連する大鬱病エピソード、大鬱病性障害（MDD）、大鬱病性障害の補助的処置として、混合性の特徴を伴う大鬱病性障害（MDD-MF）、治療抵抗性鬱病（TRD）、統合失調症、統合失調症の陰性症状、治療抵抗性鬱病（TRD）および統合失調感情障害である。

【0307】

様々な実施態様において、神経学的または精神医学的疾患または障害は、統合失調症（妄想型、解体型、緊張型または鑑別不能型）、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、一般的な医学的状態による精神障害および物質誘発性または薬物誘発性（例えば、フェンシクリジン、ケタミンおよび他の解離性麻酔薬、アンフェタミンおよび他の覚醒剤ならびにコカイン）精神障害、精神病障害、感情障害に関連する精神病、短期反応性精神病、統合失調感情型精神病、「統合失調症スペクトラム」障害、例えば統合失調質もしくは統合失調型パーソナリティ障害、または統合失調症の陽性、陰性および認知症状ならびに他の精神病の両方を含む精神病（例えば大

鬱病、躁鬱病（双極性）障害、アルツハイマー病および外傷後ストレス症候群）に関連する病気；急性ストレス障害、広場恐怖症、全般不安症、強迫性障害、ならびに身体醜形障害、ためこみ症、抜毛症、および皮膚むしり症を含む関連障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社会恐怖症、限局性恐怖症、物質誘発不安性障害と一般的な医学的状态による不安を含む不安障害；物質関連障害および嗜癮行動（物質誘発性せん妄、持続性認知症、持続性健忘障害、精神障害または不安障害；アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、ニコチン、オピオイド、フェンシクリジン、鎮静剤、睡眠薬または精神安定剤を含む物質の耐性、依存または中止を含む）；摂食障害、例えば肥満、神経性過食症、異食症および強迫性摂食障害；双極性鬱病、双極性Ⅰ障害、双極性Ⅱ障害、気分循環性障害、物質／薬物誘発性双極性および関連障害、別の医学的状态による双極性および関連障害、他の特定の双極性および関連障害、ならびに不特定の双極性および関連障害を含む双極性障害、単極性鬱病、季節性鬱病および分娩後鬱病、非定型鬱病、緊張性鬱病、老人性鬱病、内因性鬱病、メランコリー型鬱病、周産期鬱病、状況因性鬱病、慢性鬱病、双極性鬱病、大鬱病性障害（MDD）、補助的処置としてのMDD、不安性苦痛を伴う大鬱病性障害、混合性の特徴を伴うMDD（MDD-MF）、メランコリー型の特徴を伴うMDD、非定型の特徴を伴うMDD、気分と一致する精神病性の特徴を伴うMDD、気分と一致しない精神病性の特徴を伴うMDD、緊張病を伴うMDD、分娩前後の発症を伴うMDD、季節性パターンを伴うMDD、処治療抵抗性鬱病（TRD）、および持続性鬱病性障害（気分変調症）を含むが、それらに限定されない鬱病性障害、ならびに抑鬱気分（悲しみ）、集中低下、不眠、疲労、食欲障害、過剰な罪悪感および自殺思考に関連する鬱病性障害、月経前症候群（PMS）および月経前不快気分障害（PDD）、一般的な医学的状态による気分障害および物質誘発性気分障害と；不眠、中途覚醒、時差ぼけ、過眠症、カタプレキシー、睡眠時無呼吸、閉塞性睡眠時無呼吸、REM睡眠行動障害、レストレスレッグ症候群、周期性四肢運動障害、概日リズム睡眠障害、睡眠相後退障害、夢遊病、夜驚症、夜尿症、急速眼球運動睡眠行動障害、交代勤務睡眠障害、日中の過剰な眠気、非24時間睡眠覚醒障害、睡眠時麻痺およびナルコレプシーを含む睡眠障害から選択される。

【0308】

精神障害は、認知、感情もしくは気分または挙動の最も統合的な側面の異常をきたす識別可能な症状により特徴付けられる脳の病態である。これらの障害は、症状の重症度、持続時間、および機能損傷において変動し得る。精神障害は、世界中で何百万人も苦しめており、生産性の損失により人に多大な苦痛をもたらし、経済的負担を生じる。気分障害は、広汎性気分障害、精神運動機能不全、および植物性症状により特徴付けられる単極性（鬱病性）および双極性（躁鬱性）障害を含む異種性、典型的には再発性の病気のグループと定義されることが多い精神障害のタイプである。自殺は、気分障害患者において最も重篤な合併症であり、未処置の気分障害患者の15から25%の死亡原因であり；認められていない、または不十分に処置された鬱病は、自殺既遂全体の50から70%に寄与する。

【0309】

本明細書で使用される、「気分障害」という用語は、鬱病、大鬱病、大鬱病性障害、軽度鬱病、精神病を伴わない重度鬱病、精神病を伴う重度鬱病、メランコリー（以前は内因性鬱病）、非定型鬱病、気分変調性障害、躁鬱病、双極性障害、双極性鬱病（例えば双極性Ⅰ型障害に関連する大鬱病エピソード）、双極性Ⅰ型障害、双極性Ⅱ型障害、双極性Ⅲ型障害、気分循環性障害、および慢性軽躁を含む。

【0310】

様々な実施態様において、神経学的または精神医学的疾患または障害は、双極性障害である。双極性障害（双極性Ⅰ型および双極性Ⅱ型の両方を含む）は、人口のおよそ2%の有病率を有する重篤な精神障害であり、両性に同じように影響を与える。これは、高揚（すなわち躁病）と抑鬱気分との間のサイクルにより特徴付けられる再発寛解状態であり、他の障害、例えば大鬱病性障害および統合失調症と区別される。双極性Ⅰ型は、完全な

躁病エピソードの発生により定義されるが、大半の個体が重大な鬱病を経験する。躁病の症状は、高揚または過敏性気分、多動、誇大的態度、睡眠欲求の減退、観念奔逸およびいくつかのケースでは精神病を含む。鬱病エピソードは、快感消失、悲しい気分、絶望、自尊心欠如、集中低下および倦怠感により特徴付けられる。双極性ⅠⅠ型は、大鬱病エピソードおよび軽躁（さほど重度ではない躁病）エピソードの発生と定義されるが、患者は、抑鬱状態でかなり多くの時間を過ごす。他の関連病態は、気分循環性障害を含む。

【0311】

双極性Ⅰ型障害では、本格的な躁病エピソードおよび大鬱病エピソードが交互に起こる。双極性Ⅰ型障害は普通、鬱病で始まり、その経過中の少なくとも1回の躁病または興奮期間により特徴付けられる。鬱病相は、躁病の即時の前兆もしくは余波であることがあり、または鬱病および躁病は、数カ月または数年離れることがある。

10

【0312】

双極性ⅠⅠ型障害では、鬱病エピソードが軽躁（比較的軽度、通常<1週間の非精神病期間）と交互に起こる。軽躁期間中、気分は明るくなり、睡眠欲求が減退し、精神運動活動は患者の通常レベルを超えて活発化する。切り替わりは、概日要因により誘発される（例えば、鬱状態で就寝し、早朝に軽躁状態で起床する）ことが多い。過眠症および過食が特徴的であり、季節的（例えば秋または冬）に再発することがあり；不眠および食欲不振は、鬱病相中に発生する。一部の患者では、軽躁期間は、高エネルギー、自信および過正常な社会生活機能に関連するため、適応性である。多くの患者は、通常、鬱病の終わりに気分の心地よい高揚を経験し、特に質問されない限りこれを報告しない。

20

【0313】

大鬱病エピソード、および双極性障害の家族歴を有する患者は、わずかな軽躁傾向を呈することが多く；その気質は、発揚（すなわち、意欲的、野心的、および結果指向）といわれる。

【0314】

気分循環性障害では、さほど重度ではない軽躁および短い鬱病期間が不規則な経過をたどり、各期間は数日続く。気分循環性障害は、普通双極性ⅠⅠ型障害の前触れである。しかしこれは、大気分障害と合併することなく極端な不機嫌として発生することもある。そのようなケースでは、自信低下および睡眠増加を伴う遅延性鬱病の短いサイクルが、気分高揚または熱意増加および睡眠短縮と交互に起こる。別の形態では、低グレードの鬱病の特徴が優勢であり；双極性傾向は、主に、気分高揚または怒りやすさが抗鬱薬によりいかに容易に誘発されるかにより示される。慢性軽躁では、ある形態は臨床的に滅多に見られず、気分高揚が優勢であり、睡眠は<6時間に習慣的に減少する。この形態を有する者は、常に過剰に陽気、自信があり、過剰にエネルギーッシュ、予定がいっぱいで、軽率、過剰に関与し、お節介であり；落ち着きない衝動で駆け寄り、人に声をかける。

30

【0315】

したがって、様々な実施態様において、神経学的または精神医学的疾患または障害は、双極性Ⅰ型障害、双極性ⅠⅠ型障害、気分循環性障害、他の特定の双極性および関連障害または特定されていない双極性および関連障害、ならびに不安性苦痛の特定項目を伴う、混合性の特徴を伴う、迅速なサイクルを伴う、メランコリー型の特徴を伴う、非定型の特徴を伴う、気分と一致する精神病性の特徴を伴う、気分と一致しない精神病性の特徴を伴う、緊張病を伴う、分娩前後の発症を伴う、および/または季節性パターンを伴う双極性Ⅰ型障害または双極性ⅠⅠ型障害のうちの1つまたは複数である。比較的最近の論文Hu et al [Prim Care Companion CNS Disord. 2014; 16(2): PCC.13r01599]では、双極性障害は、プライマリーケアの場面で普通に直面するが、誤診または未診断であることが多いと強調されている。DSM-5は、混合した特定項目を包含して、亜症候群性の混合した症状を有する患者の大部分を捕捉しようと試みている

40

【0316】

様々な実施態様において、神経学的または精神医学的疾患または障害は、鬱病性障害である。鬱病性障害は、単極性鬱病、季節性鬱病および分娩後鬱病、非定型鬱病、緊張性鬱

50

病、老人性鬱病、内因性鬱病、メランコリー型鬱病、周産期鬱病、状況因性鬱病、慢性鬱病、双極性鬱病（例えば、双極性Ⅰ型障害に関連する大鬱病エピソード）、大鬱病性障害（MDD）、混合性の特徴を伴う大鬱病性障害（MDD-MF）、治療抵抗性鬱病（TRD）、および気分変調症を含むが、それらに限定されない鬱病性障害、ならびに抑鬱気分（悲しみ）、集中低下、不眠、疲労、食欲障害、過剰な罪悪感および自殺思考に関連する鬱病性障害、月経前症候群（PMS）および月経前不快気分障害（PDD）、一般的な医学的狀態による気分障害と、物質誘発性気分障害を含むが、それらに限定されない。

【0317】

鬱病は、感情障害であり、その病因は、単一のある原因または理論では説明できない。残念ながら、抗鬱薬を用いた治療に対して最適以下の臨床的応答を示す鬱病患者に対する処置の選択肢は限定される。抗鬱薬治療を開始した患者のおよそ30パーセント（30%）は、鬱病を処置するために普通に使用される第一選択抗鬱剤に対して最適以下または遅延した臨床的応答を示す。

10

【0318】

典型的には、患者が、抗鬱薬を用いた治療の数週間後に最適以下または遅延した臨床的応答を呈する場合、臨床家の最初のアプローチは、抗鬱薬の用量を増加させることである。用量を増加した後でも患者の応答が不満足なままの場合、多くの臨床家がとる最も普通のアプローチは、a)別の抗鬱薬に切り替えること；またはb)第2の抗鬱薬を加えること；またはc)作用剤、例えば炭酸リチウム、甲状腺ホルモン（トリヨードサイロニン）、覚醒剤、モダフィニル、非定型抗精神病薬、ブスピロンもしくはピンドロールを投与することによる増強療法を試みることである。

20

【0319】

その完全な症候群の発現において、臨床的鬱病は、エピソードの経過に応じ、エピソード間の残存徴候の程度が変動する大鬱病性障害として現れる。気分は、典型的には抑鬱され、過敏になり、かつ/または不安になる。患者は、しかめ面で、口角が下を向き、姿勢が悪く、目を合わさず、会話がそっけない（または欠如する）ことでみすばらしく見えることがある。病的な気分は、罪悪感への執着、自虐的な考え、集中力低下、優柔不断、日常生活への関心の低下、社会的引きこもり、無力感、絶望、ならびに死亡および自殺思考の繰り返しを伴うことがある。睡眠障害は普通である。一部では、病的な気分は、涙も出ないほど深く；患者は、苦悩、喜びおよび楽しみを含む通常の感情を経験できず、世界が味気なくなり、活気がなくなりつまらなく感じると訴える。

30

【0320】

メランコリー（以前は内因性鬱病）は、著しい（思考および活動の）精神運動性遅延または激越（例えば、落ち着きのなさ、手をもむ、スピーチの精神的負荷）、体重減少、不合理な罪悪感、および楽しみを経験する能力の喪失により特徴付けられる。気分および活動は日ごとに変動し、朝は最低である。大半のメランコリー患者は、真夜中または早朝における入眠困難、複数回の覚醒および不眠を訴える。性欲は、低下する、または失われることが多い。無月経が生じ得る。無食欲および体重減少は、やつれおよび電解質バランスの二次的な乱れを引き起こし得る。

【0321】

非定型鬱病では、反植物性特徴が臨床症状より優勢であり；これらは、不安恐怖症の症状、夜間の悪化、初期不眠症、日中に及ぶことが多い過眠症、および体重増加を伴う食欲異常亢進を含む。メランコリー患者とは異なり、非定型鬱病を有するものは、潜在的に肯定的な出来事に対して明るい気分を示すが、ごく些細な逆境で麻痺性鬱病に陥ることが多い。非定型鬱病性および双極性ⅠⅠ型障害は、かなり共通点がある。

40

【0322】

気分変調性障害では、鬱症状は、典型的には、児童期または青年期において知らない間に始まり、数年または数十年にわたり断続的または低グレードの経過をたどり；大鬱病エピソードは、これを複雑にし得る（二重鬱病）。純粋な気分変調症では、抑鬱徴候は、閾値以下のレベルで発生し、抑鬱気質のもの：習慣的に暗い、悲観的、ユーモアがないまた

50

は楽しむことができない；受動的および無気力；内向的；懐疑的、過剰に批判的または不平不満；自己批判的、自責的および自己中傷的；ならびに不備、失敗および否定的な事象に対する執着とかなり共通点がある。

【0323】

鬱病を有する多くの者の徹底的評価から、双極性の特色が明らかになり、実に鬱病性障害患者5名に1名が、明らかな軽躁または躁病も発症する。単極性から双極性障害への切り替わりの大半は、抑鬱徴候の発症の5年以内に発生する。切り替わりの予測因子は、鬱病の早期発症（＜25歳）、分娩後鬱病、頻繁な鬱病エピソード、身体的処置（例えば、抗鬱薬、光線療法、睡眠妨害、電気痙攣療法）で気分が急速に明るくなること、および3世代連続で気分障害の家族歴を含む。

10

【0324】

エピソードの間、双極性障害患者は、抑鬱気分およびときに高エネルギーの活動を呈し；双極性鬱病における発達および社会生活機能の乱れは、単極性障害においてより普通である。双極性障害では、鬱病エピソードは、単極性障害においてより短く（3から6カ月）、発症年齢は若く、エピソードの発症はより急激であり、およびサイクル（1回のエピソードの発症から次のエピソードまでの時間）は短い。周期性は、双極性障害の迅速なサイクル（通常＞＝4エピソード/年と定義される）の形態で特に目立つ。さらに、双極性障害における鬱病エピソードは、BPDの処置が困難な要素である。例えば、精神科医により、双極性障害患者全体の約25%が躁病エピソード中に難治性であるが、鬱病エピソード中は約70%が難治性であると指し示されている。

20

【0325】

したがって、様々な実施態様において、神経学的または精神医学的疾患または障害は、双極性鬱病、双極性I型障害に関連する大鬱病エピソード、大鬱病性障害（MDD）、持続性鬱病性障害（気分変調症）、月経前不快気分障害（PMDD）、混合性の特徴を伴う大鬱病性障害（MDD-MF）、別の医学的状態による鬱病性障害、他の特定の鬱病性障害、特定されていない鬱病性障害または治療抵抗性鬱病（TRD）、ならびに不安性苦痛の特定項目を伴う、混合性の特徴を伴う、メランコリー型の特徴を伴う、非定型の特徴を伴う、気分と一致する精神病性の特徴を伴う、気分と一致しない精神病性の特徴を伴う、緊張病を伴う、分娩前後の発症を伴う、および/または季節性パターンを伴うMDD、ならびに季節性感情障害のうちの1つまたは複数である。

30

【0326】

TRDは、少なくとも2つの抗鬱薬の十分な用量および持続時間の適切な経過に十分に反応しない大鬱病性障害（MDD）のケースを説明するために、臨床的精神医学で使用される用語であることが理解されるべきである。

【0327】

様々な実施態様において、鬱病性障害は、急性自殺傾向または自殺観念に関連する。米国食品医薬品局は、抗鬱薬が、鬱病性障害、例えばMDDを有する一部の小児、青年および若年成人（年齢24歳まで）において、自殺念慮および行動の危険性を増加させるおそれがあることを指し示す「ブラックボックス」ラベル警告を採用した。様々な実施態様において、本発明の組成物および方法は、鬱病性障害、例えばMDDを有する小児、青年および/または若年成人における自殺念慮および/または行動の危険性を上昇させないと考えられる。様々な実施態様において、本発明は、自殺念慮および/または行動の危険性を上昇させることなく小児、青年および/または若年成人における鬱病性障害（例えばMDD）の1つまたは複数の症状に対する医薬を提供し、それを処置する方法を提供する。

40

【0328】

様々な実施態様において、神経学的または精神医学的疾患または障害は、統合失調症である。統合失調症は、原因不明の障害であり、通常、成人期早期に最初に現れ、特徴、例えば精神病症状、一過性の進展および発現、ならびに/または社会行動および専門能力の劣化により顕著になる。特徴的な精神病性症状は、思考内容（例えば、多重的、断片的、支離滅裂、不信的もしくは単純妄想的 content または迫害観念）および心理（例えば、連想性

50

の喪失、空想奔逸、不可解に至るまでの支離滅裂)の障害、ならびに知覚(例えば幻覚)、感情(例えば、表在性または不適切な感情)、自己知覚、意志、衝動および/または人間関係の障害、ならびに精神運動性障害(例えば緊張病)である。他の症状もこの障害に関連する。統合失調症はサブグループ:妄想および幻覚および思考欠如障害、解体性行動、ならびに感情平坦化により特徴付けられる妄想型;思考障害および平坦化した感情が共存し「破瓜型統合失調症」とも名付けられている解体型;目立つ精神運動性障害が明白であり、症状が、緊張病性昏迷および蠟屈症を含み得る緊張型と;精神病性症状が存在するが、妄想型、解体型または緊張型の基準を満たさなかった鑑別不能型に分類される。統合失調症の症状はそれ自体、通常、3つの広いカテゴリー:陽性、陰性および認知症状として現れる。陽性症状は、通常の実験の「過剰」、例えば幻覚および妄想を表すものである。陰性症状は、患者が通常の実験の欠如、例えば快感消失および社会的相互行為の喪失に苦しむものである。認知症状は、統合失調症患者における認知障害、例えば持続した注意の欠如および意思決定の欠陥に関する。

【0329】

したがって、様々な実施態様において、神経学的または精神医学的疾患または障害は、1つまたは複数の、統合失調型(パーソナリティ)障害、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調症、統合失調感情障害、物質/薬物誘発性精神障害、別の医学的状态による精神障害、他の特定の統合失調症スペクトラムおよび他の精神障害、特定されていない統合失調症スペクトラム、ならびに他の精神障害である。

【0330】

統合失調感情障害が、統合失調症および気分障害の両方の側面を含む状態、例えば、大鬱病性障害、双極性障害、双極性障害に関連する大鬱病エピソードを含むことが理解されるべきである。

【0331】

様々な実施態様において、神経学的または精神医学的疾患または障害は、不安障害である。不安障害は、通常は状況に対する過剰反応として一般化され、注目されない恐怖、心配および困惑により特徴付けられる。不安障害は、恐怖、不安もしくは忌避行動、および関連する認知的観念を誘発する対象の状況またはタイプが異なる。不安は、認識される将来的脅威に対する感情的応答であるが、恐怖は、認識されるまたは現実の即時の脅威に関連するという点で、恐怖とは異なる。これらは、関連した思考または信念の内容の点でも異なる。不安障害の例は、分離不安障害、選択的緘黙症、限局性恐怖症、社交不安症(社会恐怖症)、パニック障害、パニック発作特定用語、広場恐怖症、全般不安症、物質/薬物誘発性不安障害、別の医学的状态による不安障害、病気不安障害、社会的(語用論的)コミュニケーション障害、他の特定の不安障害、および特定されていない不安障害;反応性アタッチメント障害、脱抑制型対人交流障害、外傷後ストレス障害(PTSD)、急性ストレス障害、および適応障害を含むストレス要因関連障害を含む。

【0332】

様々な実施態様において、神経学的または精神医学的疾患または障害は、不眠、中途覚醒、時差ぼけ、過眠症、カタプレキシー、睡眠関連障害(例えば、睡眠時無呼吸、不眠、ナルコレプシー、カタプレキシー)、閉塞性睡眠時無呼吸、REM睡眠行動障害、レストレスレッグ症候群、周期性四肢運動障害、概日リズム睡眠障害、睡眠相後退障害、夢遊病、夜驚症、夜尿症、急速眼球運動睡眠行動障害、交代勤務睡眠障害、日中の過剰な眠気、非24時間睡眠覚醒障害、睡眠麻痺およびナルコレプシーを含むが、それらに限定されない精神医学的状态により生じる睡眠障害を含む睡眠障害である。

【0333】

様々な実施態様において、本発明は、睡眠中および相当する日中の両方の間に急速眼球運動(REM)を抑制するための医薬を提供し、それを抑制する方法を提供する。

【0334】

様々な実施態様において、本発明は、睡眠中および相当する日中の両方の間に病理学的または過剰なREMを抑制または排除する医薬を提供し、それを抑制または排除する方法

10

20

30

40

50

を提供する。

【0335】

様々な実施態様において、神経学のおよび/または精神医学的疾患または障害は、強迫性障害および関連障害（例えば、身体醜形障害、ためこみ症、抜毛症、皮膚むしり症）である。

【0336】

様々な実施態様において、神経学のおよび/または精神医学的疾患または障害は、反抗挑戦性障害、間欠性爆発性障害、行為障害、反社会性パーソナリティ障害、放火癖、窃盗癖を含む破壊、衝動制御および行為障害、他の特定の破壊、衝動制御および行為障害、特定されていない破壊、衝動制御および行為障害である。

10

【0337】

様々な実施態様において、組成物、製剤、方法および医薬は、他の治療法と組み合わせて使用され得る。好適な治療法は、精神療法、認知行動療法、電気痙攣療法、経頭蓋磁気刺激、迷走神経刺激および脳深部刺激を含むが、それらに限定されない。

【0338】

態様、実施態様および特徴は、以下の実施例からさらに理解され得、実施例は、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。実施例1は、インビトロデータ、実施例2および3は動物試験データ、実施例4~7はヒト臨床データを示す。

【0339】

実施例1：ドーパミンD₂およびセロトニン5-HT₇親和性のインビトロアッセイ

20

【0340】

放射性リガンド結合技術（Eurofins Panlabs, Inc.）により、ヒトチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞において組換え発現したドーパミンD₂受容体への親和性について、アミスルプリドのエナンチオマーおよびラセミアミスルプリドを試験した。受容体のB_{max}値は1.6 pモル/mgタンパク質であった。放射性リガンドは0.16 nM濃度での[³H]スピペロンであり、解離定数0.090 nM（K_d、同一試験条件下での過去の値）であった。インキュベーションバッファーは50 mM トリス-HCl、pH 7.4、1.4 mM アスコルビン酸、0.001% BSA、および150 mM NaClであった。試験下のアミスルプリド化合物（例えば、エナンチオマーのアミスルプリドおよびラセミアミスルプリド）をジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、最終濃度1%となるようにアッセイウェルに加えた。アミスルプリドのエナンチオマーおよびラセミアミスルプリドによる特異的結合の阻害率の値を、10 マイクロモルから最終濃度3 nMまで12段階希釈して得た。各濃度について2回試験を行った。ドーパミンD₂受容体に対するアミスルプリドのエナンチオマー親和性およびラセミアミスルプリド親和性は3つの独立した試験の平均に基づく。チェン-プルソフ方程式および試験化合物の観察されたIC₅₀、アッセイに利用した放射性リガンドの濃度、ならびにリガンドのK_dに対する過去の値（試験的に得た）を用いて親和性を算出した。

30

【0341】

放射性リガンド結合技術（Eurofins Panlabs, Inc.）によりヒトCHO-K1細胞において組換え発現したセロトニン5-HT₇受容体への親和性について、アミスルプリドのエナンチオマーおよびラセミアミスルプリドを試験した。受容体のB_{max}値は0.95 pモル/mgタンパク質であった。放射性リガンドは5.5 nM濃度での[³H]リゼルギン酸ジエチルアミド（LSD）であり、解離定数7.40 nM（K_d、同一試験条件下での過去の値）であった。インキュベーションバッファーは50 mM トリス-HCl、pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.5 mM EDTAであった。試験下のアミスルプリド化合物（例えば、エナンチオマーのアミスルプリドおよびラセミアミスルプリド）をDMSOに溶解し、最終濃度1%となるようにアッセイウェルに加えた。アミスルプリドのエナンチオマーおよびラセミアミスルプリドによる特異的結合の阻害率の値を、10 マイクロモルから最終濃度3 nMまで12段階希釈して得た。各濃度について2回試験を行った。セロトニン5-HT₇受容体に対するアミスルプリドのエナン

40

50

チオマー親和性およびラセミアミスルプリド親和性は3つの独立した試験の平均に基づく。チェン-ブルソフ方程式および試験化合物の観察されたIC50、アッセイに利用した放射性リガンドの濃度、ならびにリガンドのKdに対する過去の値(試験的に得た)を用いて親和性を算出した。

【0342】

特異的結合の阻害率を、試験薬物濃度(すなわち、(R)-アミスルプリド(S)-アミスルプリド、およびラセミアミスルプリド)に応じて測定した。組み合わせた臨床的有効性の可能性と共に、反対のエナンチオマーに明確な薬理的活性が存在することが見出された。

【0343】

図5Aによれば、(R)-アミスルプリド(下向きの三角形)、(S)-アミスルプリド(上向きの三角形)、およびラセミアミスルプリド(丸)に対する実施例1のドーパミンD2結合の阻害%に関するデータが示されている。垂直のバーは3回の独立した測定からの±1標準偏差を表す。図5Aは、(S)-エナンチオマーがドーパミンD2受容体に対するより強力なエナンチオマーであることを示す。

10

【0344】

図5Bによれば、(R)-アミスルプリド(下向きの三角形)、(S)-アミスルプリド(上向きの三角形)、およびラセミアミスルプリド(丸)に対する実施例1のセロトニン5-HT7結合の阻害%に関するデータが示されている。垂直のバーは3回の独立した測定からの±1標準偏差を表す。図5Bは、(R)-エナンチオマーがセロトニン5-HT7受容体への結合を阻害するのにより強力であることを示す。

20

【0345】

表19は、放射性リガンド結合によりインビトロで測定されたnM単位の阻害定数(Ki)値を集約し、ラセミアミスルプリドと、約85:15の重量の(R)-(+)-アミスルプリドと(S)-(-)-アミスルプリドの混合物を比較する。ヒトドーパミンD2受容体またはヒトセロトニン5-HT7受容体はそれぞれCHO細胞またはCHO-K1細胞に発現した。平均値の標準誤差は複数の独立した測定に基づき示されている。

【表27】

表19

| | ラセミ(50:50) | (R)-アミスルプリド:(S)-アミスルプリド(85:15) |
|------------------------------------|------------|--------------------------------|
| ドーパミンD ₂ | 7.1±0.26 | 17±0.62 |
| セロトニン5-HT ₇ | 89±2 | 66±16 |
| 5-HT ₇ / D ₂ | 13 | 4 |

30

【0346】

実施例1は、アミスルプリドの5-HT7アンタゴニズムは(R)-エナンチオマーにほとんど独占的に存在するので、(R)-エナンチオマーはセロトニン5-HT7受容体に対して極めて立体選択的であり、ラセミアミスルプリドのD2アンタゴニズムは主に(S)-エナンチオマーに存在するので、(S)-エナンチオマーはドーパミンD2受容体に対して極めて立体選択的であることを示す。また5Aによれば、(S)-アミスルプリドのD2アンタゴニズムは、(R)-アミスルプリドの約20倍であると決定され、また図5Bによれば、(R)-アミスルプリドの5-HT7アンタゴニズムは(S)-アミスルプリドの約300倍であると決定された。

40

【0347】

図5Cによれば、実施例1の手順により測定された(R)-アミスルプリドと(S)-アミスルプリドの様々な混合物に対する相対的な受容体親和性(5-HT7:D2)に関するデータが示されており、x軸は、(R)-アミスルプリドである試験薬物のパーセン

50

テージを示し、残りのパーセンテージは (S) - アミスルプリドである。表 2 0 は、(S) - エナンチオマー単独 (0 : 1 0 0 比) から (R) - エナンチオマー単独 (1 0 0 : 0 比) までの、(R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する様々な重量比 (1 列目)、ドーパミン D 2 (2 列目) およびセロトニン 5 - H T 7 (3 列目) についての $n = 3$ の独立した測定に対する $n M$ 単位の $K i$ 値 (平均 \pm 1 標準偏差)、ならびに 5 - H T 7 の D 2 $K i$ 値に対する比率 (4 列目および図 5 C におけるプロット) を列挙している。

【表 2 8】

表 2 0

エナンチオマーのアミスルプリドおよびアミスルプリドのエナンチオマーの混合物に対する $K i$ 値

| 比率 R:S | インビトロの $K i$ 値 | | 比率 |
|-----------|------------------|-----------------|-------------|
| | D2 $K i$ (nM) | 5-HT7 (nM) | 5-HT7 D2 |
| 0:100 | 4.43 \pm 0.70 | 1,860 \pm 260 | 420 |
| 50:50 | 7.10 \pm 0.26 | 89 \pm 2 | 13 |
| 60:40 | 7.51 \pm 0.57 | 79 \pm 4 | 11 |
| 65:35 | 6.50 \pm 0.64 | 79 \pm 9 | 12 |
| 70:30 | 8.54 \pm 1.61 | 72 \pm 4 | 8 |
| 75:25 | 8.16 \pm 0.17 | 59 \pm 6 | 7 |
| 80:20 | 12 \pm 0.73 | 59 \pm 10 | 5 |
| 85:15 | 16 \pm 0.62 | 66 \pm 16 | 4 |
| 90:10 | 18.9 \pm 0.95 | 48 \pm 8 | 3 |
| 100:0 | 140 \pm 31 | 47 \pm 4 | 0.3 |

10

20

【0348】

実施例 2、3 A および 3 B : 動物試験

30

【0349】

様々な用量の (R) - アミスルプリドを用いて一連の動物試験をラットで実施した。

【0350】

実施例 2 : 強制水泳試験

【0351】

強制水泳試験 (F S T) は、試験化合物の抗鬱剤様活性の指標である。ラットは、泳ぐ前に「諦める」および動かなくなる。抗鬱剤様活性を有する化合物はラットが動かない時間を低減させる。

【0352】

動物 ($n = 9 0$) を 5 つの群に分類した。4 つの群の動物を (R) - アミスルプリドの 3 種の用量またはイミプラミン (対照) のうちの 1 つで処置したのに対して、他の群にはピヒクル (M リン酸 + 0 . 1 M N a O H (p H 6 ~ 7)) のみを与えた。トレーニングセッションでは、各動物を $2 5 \pm 1$ に設定した 5 . 8 L の水を含むプラスチック円柱にそっと配置した。トレーニングセッションの開始から 1 5 分後、動物を水から出した。トレーニング終了から 1 5 分後、投薬溶液を投与した。

40

【0353】

水泳試験の前、動物には、水泳試験の 2 4 時間前、5 時間前および 1 時間前の時点でピヒクル (1 m l / k g)、イミプラミン (1 0 m g / k g) または (R) - アミスルプリド (0 . 1 5、0 . 5 および 1 . 5 m g / k g) を腹腔内投与した。水泳試験をトレーニングセッションと同じ方式で 5 分間実施した。水泳試験では、ビデオカメラを使用して各

50

動物の挙動を水平方向から記録した。水泳試験後、動物は二酸化炭素の吸入により直ちに殺した。

【0354】

水泳の動画は、盲検方式で取り扱うことにより、不動時間を測定した人間が必ず処置について何の情報も持たないようにした。動物は、体位を維持するためのわずかな運動を除いて、その身体または前肢を動かすことなく水中で浮いたままでいた場合動かないと判定された。動物が動かないままでいた合計時間が不動時間と定義された。用量について知らされていない観察者が不動時間を測定した。各動物の不動時間は、小数位1桁まで測定し、自然数になるよう四捨五入した。不動時間は秒の単位で表現した。各シリーズにおいて、不動時間の平均値を計算し、四捨五入して自然数にして使用した。3つの試験シリーズから得たデータを使用して各グループに対する平均値および標準誤差(SE)を計算し、四捨五入して自然数にした。すべての結果は平均値±SEで表される。

10

【0355】

5%の両側有意レベル($p < 0.05$)で、t検定を使用してイミプラミンのデータを分析した。イミプラミンが対照と比較して不動時間は有意に低減した場合、5%の両側有意レベル($p < 0.05$)で、ダネット多重比較検定をパラメトリックに使用して(R)-アミスルプリドのデータを分析した。データを図6に示す。

【0356】

図6によれば、データは、ビヒクル、イミプラミン(比較対照物)、ならびに0.15、0.5および1.5 mg/kgの(R)-アミスルプリドについて示されている。不動時間値は平均値±平均の標準誤差(SEM)である。記号##は $p < 0.01$ 対ビヒクルのp値を示し(両側t検定を使用して決定); *は $p < 0.05$ のp値を示し、**は $p < 0.01$ 対ビヒクルのp値を示す(パラメトリック両側ダネット多重比較検定を使用して決定)。

20

【0357】

ビヒクル処置した群の動物の不動時間は 168 ± 12 秒であった。イミプラミン10 mg/kgは全試験において不動時間を20%超短縮し、平均不動時間は 105 ± 15 秒であり、ビヒクル処置した群の平均より有意に短かった。0.15、0.5、および1.5 mg/kgの用量の(R)-アミスルプリドで処置した動物は 142 ± 11 、 124 ± 12 および 111 ± 16 秒の不動時間をそれぞれ有した。(R)-アミスルプリドは0.5および1.5 mg/kgにおいて不動時間を有意に低減し(イミプラミンと同等)、これは(R)-アミスルプリドに対する抗鬱剤様活性の指標である。

30

【0358】

実施例3A: (R)-アミスルプリドの睡眠試験

【0359】

げっ歯類において、5-HT7受容体の遮断は、うつ病モデルに有効であり、REM睡眠に対する潜伏期を増加させ、REM持続時間を低減することが示されている。

【0360】

この試験では、明期の自由行動ラットにおける睡眠構築に対する(R)-アミスルプリドの作用を評価した。脳電図(EEG)および筋電図(EMG)記録を使用して、高速眼球運動(REM)睡眠時間、非高速眼球運動(NREM)睡眠時間、覚醒時間を測定した。明期の間、記録開始10分前に、(R)-アミスルプリド(10、30、100 mg/kg、p.o.)を投与した。明期の開始時からスタートして、EEGおよびEMG記録を6時間行った。明期開始の10分前にビヒクル(0.05 N HCl/0.5%メチルセルロース400溶液)または投薬用懸濁液を経口投与した。投与の容量は5 mL/kgであった。薬物処置の系列は擬似ランダムに変化させ、個々の動物について各試験の間に少なくとも1週間を設けた。

40

【0361】

無線送信機(TL11M2-F40-EET; Data Science International, New Brighton, MN, USA)を麻酔下の動物の背中の

50

皮下に移植し、一对の電極導線を定位固定法で頭蓋の以下の場所に移植した：一方は前頭頭頂の領域（ブレグマの2 mm前方および正中から2 mm左）、および他方は頭頂の領域（ブレグマの5 mm後方および正中から2 mm右）。歯のセメントを使用してEEG電極を固定した。筋電図（EMG）を背側の頸部筋肉から記録した。次いで、動物は、EEG/EMG記録の前に、個々のプラスチックケージ内で少なくとも1週間回復させた。EEG/EMGは、Dataquest A.R.T.ソフトウェア（Data Science International、New Brighton、MN、USA）をサンプリング速度500 Hzで使用して、防音ボックス内のホームケージの中で記録した。

【0362】

Sleepsignソフトウェア（KISSEI COMTEC CO., LTD、Nagano、Japan）を使用して睡眠段階分析をオフラインで行った。10秒エポックの電子写真方式による活動を分析し、以下の定義に従い、EEGおよびEMGの波形に基づき、各エポックをWAKE、REM、およびNREMと自動的に指定した：WAKEは、EMGが個々の閾値を超えた状態として定義され、NREMは、デルタ波のパワー（0.5～4 Hz）がEMG活動なしで個々の閾値を超えた状態として定義され、REMは、シータ波のパワー（4～8 Hz）が、EMG活動の不在下で、全パワーの周波数0.5～80 Hzの40%を超えた状態として定義された。各REM、WAKE、およびNREM期間の持続時間を、睡眠中2時間ごとに各状態に要した時間を合計することにより算出した。

10

【0363】

図7A（n=6）および7B（n=7）によれば、ビヒクルおよび10 mg/kg、30 mg/kgおよび100 mg/kgの（R）-アミスルプリドに対するデータが示されている。y軸は、REM睡眠が抑制された時間を分単位で表し、これらの値は平均値±平均の標準誤差（SEM）である。記号*はp<0.05のp値を示し、**はp<0.01のp値を示し；***はp<0.001のp値を示す；（2元ANOVAを使用し、これに続いて事後パラメトリックダネット多重比較検定を使用して決定した）。

20

【0364】

すべてのデータは平均値±SEMとして表現されている。継続する2時間の期間のそれぞれにおけるREM睡眠、NREM睡眠時間、および覚醒時間を、2元ANOVA、これに続く事後ダネット検定の繰り返し測定を使用して統計的に比較した。GraphPad Prism6ソフトウェア（GraphPad Software、Inc.、CA、USA、ver.6.03J）を使用して、すべての統計的分析を実施した。

30

【0365】

（R）-アミスルプリド（10、30、100 mg/kg、p.o.）による処置は、自由行動ラットにおいて、REM睡眠持続時間を用量依存性方式で減少させ、100 mg/kgに続く0～2時間および2～4時間の期間（投与後の時間）において、REM睡眠持続時間に著しい減少があったことが決定された。NREM睡眠時間および覚醒時間に対する（R）-アミスルプリドの作用は観察されなかった。

【0366】

実施例3B：85：15（R：S-アミスルプリド）およびラセミアミスルプリドの睡眠試験

40

【0367】

げっ歯類において、5-HT7受容体遮断は、うつ病モデルにおいて有効であり、REM睡眠の潜伏期を増加させ、REM持続時間を低減させることが示されている。

【0368】

この試験では、明期の自由行動ラットにおいて、睡眠構築に対する85：15（R：S-アミスルプリド）およびラセミアミスルプリドの作用を評価した。この試験の群は以下の通りであった。試験化合物を交差法でラットに投与した。

50

【表 29】

| 群番号 | 固定比のアミスルプリド | 全用量(R/S 用量) (mg/kg) | 動物の数 |
|-----|-------------|---------------------|------|
| 1 | ビヒクル(*) | | 7 |
| 2 | R/S=50/50 | 30 (15/15) | |
| 3 | R/S=85/15 | 30 (25.5/4.5) | |
| 4 | R/S=50/50 | 100 (50/50) | |
| 5 | R/S=85/15 | 100 (85/15) | |

(*) 0.05N HCl / 0.5%MC処置

10

【0369】

明期開始（明期：10：00AM～10：00PM）の10分前にビヒクルまたは固定比のアミスルプリド投薬溶液を経口投与した。個々の投薬量は4mL/kgであった。個々の投薬量は、各試験日に測定した動物の体重に基づき計算した。各処置後少なくとも1週間のウォッシュアウト期間が提供された。

【表 30】

| 動物番号 | 処置(R/S比; 用量mg/kg) | | | | |
|------|-------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| | 1回目 | 2回目 | 3回目 | 4回目 | 5回目 |
| ラット1 | ビヒクル | 50/50; 100 | 85/15; 100 | 50/50; 30 | 85/15; 30 |
| ラット2 | 50/50; 100 | ビヒクル | 85/15; 100 | 50/50; 30 | 85/15; 30 |
| ラット3 | ビヒクル | 50/50; 100 | 85/15; 100 | 50/50; 30 | 85/15; 30 |
| ラット4 | 50/50; 100 | ビヒクル | 85/15; 100 | 50/50; 30 | 85/15; 30 |
| ラット5 | ビヒクル | 50/50; 100 | 85/15; 100 | 50/50; 30 | 85/15; 30 |
| ラット6 | ビヒクル | 50/50; 100 | 85/15; 100 | 50/50; 30 | 85/15; 30 |
| ラット7 | 50/50; 100 | ビヒクル | 85/15; 100 | 50/50; 30 | 85/15; 30 |

20

【0370】

R - アミスルプリドおよびS - アミスルプリドは別々に秤量した。次いで、ビヒクル（0.05N HCl / 0.5%MC溶液）を加えて、25mg/mL（100mg/kg投薬溶液）または7.5mg/mL（30mg/kg投薬溶液）の濃度を有する各溶液を調製した。R - アミスルプリドとS - アミスルプリド溶液を混合することにより、固定比のアミスルプリド（R/S = 85/15または50/50）溶液（すなわち投薬製剤）を調製した。

30

【0371】

各麻酔下の動物（ナトリウムペントバルビタール、32.4mg/kg、i.p.およびメドトミジン塩酸塩、0.5mg/kg、i.p.）の腹腔内に無線送信機を移植した。一对の電極導線を定位固定法で頭蓋の以下の場所に移植した：一方は前頭頭頂の領域（プレグマの2mm前方および正中から2mm左）、および他方は頭頂の領域（プレグマの5mm後方および正中から2mm右）。歯のセメントを使用して脳電図（EEG）電極を固定した。筋電図（EMG）を背側の頸部筋肉から記録した。動物は、EEG/EMG記録の前に、個々のプラスチックケージ内で少なくとも2週間回復させた。EEG/EMGは、Dataquest A.R.T.ソフトウェア（Data Science International、New Brighton、MN、USA）をサンプリング速度500Hzで使用して、防音ボックス内のホームケージの中で記録した。

40

【0372】

Sleepsignソフトウェア（KISSEI COMTEC CO., LTD、Japan）を使用して睡眠段階分析をオフラインで行った。10秒エポックの電子写真方

50

式による活動を分析し、以下の定義に従い、EEGおよびEMGの波形に基づき、各エポックをWAKE、REM、およびNREMと自動的に指定した：WAKEは、EMGが個々の閾値を超えた状態として定義され、NREMは、デルタ波のパワー（0.5～4 Hz）がEMG活動なしで個々の閾値を超えた状態として定義され、REMは、シータ波のパワー（4～8 Hz）が、EMG活動の不在下で、全パワーの周波数0.5～80 Hzの40%を超えた状態として定義された。R-アミスルプリドは投与から0～4時間後に活性があることを実証した過去の試験（1）に基づき、処置から最初の4時間のデータを使用して、REM睡眠、NREM睡眠、およびWAKEの持続時間を計算した。

【0373】

すべてのデータは平均値±SEMとして表現した。投与から最初の4時間の間の各睡眠構築（すなわちREM睡眠持続時間、NREM睡眠持続時間、およびWAKE持続時間）における各用量における85/15と50/50アミスルプリドとの差異を1元ANOVA、これに続いて事後Bonferroni多重比較検定の繰り返し測定により評価した。すべての統計的分析は、GraphPad Prism 6ソフトウェア（GraphPad Software, Inc., CA, USA, ver. 6.03J）を使用して実施した。0.05未満のP値は統計学的に有意と考えられた。

【0374】

図7Cは、ビヒクルを、30 mg/kgおよび100 mg/kgの85:15比（R:S-アミスルプリド）およびラセミアミスルプリドとREM睡眠時間（分）において比較したデータを示す。図7Dは、ビヒクルを、30 mg/kgおよび100 mg/kgの85:15比（R:S-アミスルプリド）およびラセミアミスルプリドとNREM睡眠時間（分）において比較したデータを示す。図7Eは、ビヒクルを、30 mg/kgおよび100 mg/kgの85:15比（R:S-アミスルプリド）およびラセミアミスルプリドと覚醒時間（分）において比較したデータを示す。

【0375】

結果は、合計30 mg/kg用量のアミスルプリドで、固定比（R/S = 85/15）が、ラセミ体（R/S = 50/50）と比較して、より大きなREM睡眠時間の減少（ $p = 0.0495$ ）およびNREM睡眠時間の増加（ $p = 0.0083$ ）を実証したことを示している。REMおよびNREM睡眠時間におけるこれらの差異は合計100 mg/kg用量のアミスルプリドでは観察されなかった。この試験で試験したいずれの用量でも覚醒時間においては85/15と50/50の間で差異はなかった。REM睡眠抑制の強度は、全用量においてR-アミスルプリドの量に対して用量依存性であるように見える。実際に、各処置、30 mg/kg（50/50）、30 mg/kg（85/15）、100 mg/kg（50/50）、および100 mg/kg（85/15）は、15、25.5、50、および85 mg/kgのR-アミスルプリドをそれぞれ含有した。より大きなREM睡眠の減少は、より高い用量のR-アミスルプリドが投与された処置群に観察された。R-アミスルプリドのREM睡眠抑制に対する作用はより高い用量（すなわち50 mg/kgのR-アミスルプリド）で飽和した。類似の作用はNREM睡眠時間においても観察された。

【0376】

結論として、自由行動ラットにおいて、固定比（R/S = 85/15）のアミスルプリドは、ラセミ体（R/S = 50/50）よりも、大きなREM睡眠時間の減少およびNREM睡眠時間の増加を示す。

【0377】

実施例4～7Aおよび7B：ヒト試験

【0378】

様々な用量の（R）-アミスルプリド、（S）-アミスルプリド、および（R）-アミスルプリドの（S）-アミスルプリドに対する重量パーセンテージ（w/w%）比85:15の混合物を用いて一連のヒト臨床試験を実施した。

【0379】

実施例 4 : ドーパミン D₂ 受容体占有率 PET 試験

【0380】

これらのヒト臨床試験では、エナンチオマーのそれぞれを健康なヒト対象に単回用量で投与して、最大耐用量を決定する。

【0381】

ポジトロン放出断層撮影 (PET) 臨床試験に参加した健康なヒトボランティアに単回用量の (S) - アミスルプリドを投与することにより、作用に対して臨床的に有意な閾値で脳内のドーパミン D₂ 受容体を占有することができる最低用量の (S) - アミスルプリドを決定した。最低有効用量の (S) - アミスルプリドに対する設定ポイントは、ボランティアの脳ドーパミン D₂ 受容体のおよそ 4 分の 1 ~ 3 分の 1 に結合することができる最も低い用量レベルであった。

10

【0382】

ポジトロン放出断層撮影 (PET) を極めて選択的な D₂ PET 放射性トレーサーと一緒に使用して、正常な健康ボランティアにおいて単回経口投与後の (S) - アミスルプリドのドーパミン D₂ 占有率を実施した。RO₅₀ (50% の D₂ 受容体占有率に対して必要とされる用量) に対して狭い (< 2 倍) 予測間隔を有することを目標として、対象は試験に登録した。- 1 日目には (用量の投与前)、各対象に対して基準値 PET スキャン (90 分間) を実施し、これを対照とした。1 日目には、(S) - アミスルプリドを臨床現場の薬局で調製した 10 ml 経口溶液として経口投与した。経口溶液は、クエン酸一水和物、クエン酸三ナトリウム二水和物および水を含む、pH 4.5 のクエン酸塩バッファー溶液であった。濃度は (S) - アミスルプリドの量および全容量から決定することができる。25 mg、45 mg、100 mg および 200 mg の用量を使用した。次いで、選択的 D₂ PET トレーサー (11C PHNO) を投薬後 PET スキャンの前に静脈内投与した。PET トレーサー投与後の既定の時間において、投薬後 PET スキャン (90 分間) を開始し、投薬後およそ 3、8、および 27 時間の時点で行った。PET スキャンセッション過程全体にわたり血漿試料を収集し、(S) - アミスルプリドレベルについて分析した。血漿濃度は 3 時間の時間枠でピークに達し、27 時間の時間間隔にわたり数倍低下して基準値レベル付近に達した。(S) - アミスルプリドの消失は、アミスルプリドに対して報告された二相性消失半減期と一致し、これは 2 ~ 5 時間の最初の消失相およびおよそ 12 時間の最終血漿半減期を特徴とする (A. J. Coukell et al, CNS Drugs 6 (3), 237-256 (1996))。

20

30

【0383】

尾状核および被殻を目的領域 (ROI) として、小脳を参照領域とした、簡略化参照組織モデル (Simplified reference Tissue Model (SRTM)) 分析を利用して、D₂ 占有率を推定した。D₂ 占有率と S - アミスルプリドの用量との関係をより正確に決定するため、各用量 / 対象に対して観察された D₂ 占有率を、得られた血漿濃度に対してプロットして、脳ドーパミン D₂ 受容体の 30% ~ 50% の間の占有率に伴う用量レベルを決定した。

【0384】

図 8 は、ドーパミン D₂ 受容体への (S) - アミスルプリドの結合作用についてのヒト臨床試験 (n = 6) からの分析データを示す。投薬から 27 時間後 PET スキャンを行い、50% 占有率 (RO₅₀) をもたらず (S) - アミスルプリドの量は、± 95% 信頼区間 72 mg ~ 124 mg で、92 mg であると決定された。

40

【0385】

血漿濃度の下降があっても、安定した D₂ 脳占有率が 27 時間以降にかかわらず観察されたことは予想外の発見であった。比較として、別の急速に排除された D₂ アンタゴニスト、クエチアピンは約 7 時間の消失半減期および血漿中濃度最小値に伴う D₂ 占有率最小値を有した。(C.L. Delaney and C.B. Nemeroff, Clin. Pharmacokinetics, 40 (7), 509-522 (2001); D.C. Mamo et al., J. Clin. Psychiatry, 69:1, 81-86 (2008))。よって、試験において (実施例 6 のヒト試験)、驚くべきことに、27 時間

50

後（２つの完全な半減期にわたり）、８５：１５混合物（（Ｒ）-アミスルプリド：（Ｓ）-アミスルプリド）を投与された対象に対する脳Ｄ２占有率が、投薬から８時間の時点と同様に依然として高いことが見出された。

【０３８６】

実施例５：ＲＥＭ抑制試験

【０３８７】

健康なボランティアにおいて高速眼球運動（Ｒapid Eye Movement（ＲＥＭ））睡眠を臨床的に有意な作用まで有意に抑制することができる（Ｒ）-アミスルプリドの最低用量を、睡眠ポリグラフ計（ＰＳＧ）臨床試験の参加ボランティアに（Ｒ）-アミスルプリドを臨床現場薬局で調製した２０ｍｌ経口溶液として投与することにより決定した。経口溶液はクエン酸一水和物、クエン酸三ナトリウム二水和物および水を含む pH 4.5 のクエン酸塩バッファー溶液である。濃度は（Ｓ）-アミスルプリドの量および全容量から決定することができる。ＲＥＭ抑制は、５-HT₇アンタゴニズムの臨床的に有意なレベルおよびその薬力学を決定するために使用されるバイオマーカーであった。ＲＥＭ抑制は、ＲＥＭ睡眠に要した合計時間（分）およびＲＥＭ睡眠に対する潜伏期（単位：分）で評価した。例示的な最小有効量の（Ｒ）-アミスルプリドは、ＲＥＭ睡眠を約１０分より長く阻害することができる用量であると決定された。ヒトボランティアにおけるＲＥＭ抑制は、患者において抗鬱作用に対する用量を同定するのに有用な確立されたトランスレーショナルバイオマーカーである。

10

【０３８８】

ヒトにおいて高速眼球運動（ＲＥＭ）睡眠を抑制することができる（Ｒ）-アミスルプリドの用量は、（Ｒ）-アミスルプリドの単回経口投与の単純盲検の、プラセボを対照とした、無作為抽出の２段階、２重クロスオーバー病院内睡眠ポリグラフ計（ＰＳＧ）試験において健康な対象において同定された。対象は連続する２夜のそれぞれにおいて（Ｒ）-アミスルプリドまたはプラセボのいずれかの単回用量の投与を受ける。対象は一方の夜に薬物の投与を受けるか、または連続する２夜の他方の夜に薬物の投与を受けた。（Ｒ）-アミスルプリドの２つの用量レベル（３４０ｍｇまたは６００ｍｇのいずれか）を２つの異なる段階の臨床試験において投与した。主要評価項目は、投薬後の時間点における、ＲＥＭ睡眠に対する潜伏期、ＲＥＭ睡眠時間（単位：分）および全睡眠時間に対するＲＥＭ睡眠時間の低減パーセントの測定で決定されるＲＥＭ睡眠抑制であった。

20

30

【０３８９】

図９は、ＲＥＭ睡眠を抑制する（Ｒ）-アミスルプリドの作用についてのヒト臨床試験（ $n = 33$ ）からの分析データを示す。ＲＥＭ抑制時間値はプラセボからの最小平均二乗差異であり、エラーバーは９０％信頼区間（ＣＩ）を表す。表２１～２３はこの試験からのデータを示す。

【０３９０】

表２１～２３に示された結果は、処置、期間、および処置順序に対する条件を固定効果とし、それぞれの基準値ＰＳＧ値を連続的共変量とし、それぞれの基準値のＰＳＧ相互作用および配列内に組み込まれた対象を変量効果とした線形混合モデル、自由度に対するＫenwardおよびＲoger補正、ならびに対象間の相関関係をモデル化するための非構造化した共分散構造に基づき、データの分析から決定した。表２１～２３に使用されている略語は以下の通りである：ＰＳＧ＝睡眠ポリグラフ計；ＣＩ＝信頼区間；ＬＳ＝最小二乗法；ＲＥＭ＝高速眼球運動；ＳＥ＝標準誤差。

40

【表 3 1】

表 2 1
REM抑制およびREM睡眠時間の低減%
(R)-アミスルプリド対プラセボ

| 主要PSG 評価項目(単位) | 処置 | n | LS平均値 (SE) | 90% CI | LS平均値の 差異 (SE) | 90% CI |
|-----------------------|----------------------------|--------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| REM時間(分) | プラセボ | 1 3 | 107.98 (5 .65) | (98.23, 117.7 2) | -31.39 (7.9 9) | (-45.17, -1 7.61) |
| | (R)-アミス ルプリド 6 00 mg | 1 3 | 76.59 (5. 65) | (66.85, 86.33) | | |
| REM 時間 (分) | プラセボ | 2 0 | 110.05 (4 .69) | (102.08, 118. 02) | -18.45 (4.9 1) | (-26.99, -9. 91) |
| | (R)-アミス ルプリド 3 40 mg | 2 0 | 91.60 (4. 69) | (83.63, 99.57) | | |

10

20

【表 3 2】

表 2 2
REM睡眠時間の低減%
(R)-アミスルプリド対プラセボ

| 主要PSG 評価項目(単位) | 処置 | n | LS 平均 値 (SE) | 90% CI | LS 平均値 の差異(SE) | 90% CI |
|-----------------------|----------------------------|--------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| REMパー セント(%) | プラセボ | 1 3 | 24.30 (1.14) | (22.33, 26.27) | -6.24(1.45) | (-8.87,-3.61) |
| | (R)-アミス ルプリド 6 00 mg | 1 3 | 18.06 (1.14) | (16.09, 20.03) | | |
| REMパー セント(%) | プラセボ | 2 0 | 25.69 (0. 92) | (24.13, 27.25) | -4.15 (1.09) | (-6.04, -2.2 5) |
| | (R)-アミス ルプリド 3 40 mg | 2 0 | 21.55 (0. 92) | (19.98, 23.11) | | |

30

40

50

【表 3 3】

表 2 3
REM睡眠に対する潜伏期
(R)-アミスルプリド対プラセボ

| 主要PSG 評価項目(単位) | 処置 | n | LS平均値 (SE) | 90% CI | LS 平均値 の差異 (SE) | 90% CI |
|-------------------------|----------------------------|--------|-------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| REM睡眠 に対する 潜伏期(分) | プラセボ | 1 3 | 89.06 (7. 71) | (75.72, 102.4 0) | 20.30 (9.39) | (3.28, 37.31) |
| | (R)-アミス ルプリド 6 00 mg | 1 3 | 109.35 (7 .71) | (96.01, 122.6 9) | | |
| REM睡眠 に対する 潜伏期(分) | プラセボ | 2 0 | 77.03 (9. 42) | (61.01, 93.04) | 28.23 (9.82) | (11.15, 45.3 0) |
| | (R)-アミス ルプリド 3 40 mg | 2 0 | 105.25 (9 .42) | (89.23, 121.2 7) | | |

10

20

【0391】

340mg (R)-アミスルプリドの単回経口投与は、REM睡眠に要する時間において10~27分間の低減をもたらし、REMに要した夜の部分を2~6パーセンテージポイント減少させ、最初のREMに対する潜伏期を11~45分増加させた(90%信頼区間に対する範囲)ことが観察された。

【0392】

600mg (R)-アミスルプリドの単回経口投与は、REM睡眠に要する時間において18~45分間の低減をもたらし、REMに要した夜の部分を4~9パーセンテージポイント減少させ、最初のREMに対する潜伏期を3~37分増加させた(90%信頼区間に対する範囲)ことが観察された。さらに、R-アミスルプリドはこの試験で十分許容された。600mg R-アミスルプリドを投薬した13人の対象のうち、3人の対象において有害事象が報告された。バイタルサインおよびECGは正常であった。

30

【0393】

実施例4および5のヒト臨床試験は、アミスルプリドのR-とS-エナンチオマーの間で異なる薬理効果を同定した。S-アミスルプリドの用量と占有率の関係は、20%~50%の間のD2占有率レベルに対して最小有効用量25mg~100mgを同定した。さらに、R-アミスルプリド(600mg)の単回用量は、REM睡眠の臨床的に有意なおよび統計学的に有意な抑制を生成するのに十分であり、これはヒトにおけるR-アミスルプリドに対するセロトニン作動性(5-HT7)アンタゴニズムを示している。

40

【0394】

実施例6：ドーパミンD2受容体占有率試験85:15、R:S混合物

【0395】

これらヒト臨床試験において、(R)-アミスルプリドの(S)-アミスルプリドに対する重量による固定比85:15の組成物の単回経口投与を健康なボランティアに全組成物量:200mg(170mg R-アミスルプリド:30mg S-アミスルプリド);300mg(255mg R-アミスルプリド:45mg S-アミスルプリド);400mg(340mg R-アミスルプリド:60mg S-アミスルプリド);600mg(510mg R-アミスルプリド:90mg S-アミスルプリド);および70

50

0 mg (595 mg R - アミスルプリド : 105 mg S - アミスルプリド) で投与した。用量はクエン酸塩バッファー中 20 mL 経口溶液として投与した。

【0396】

ポジトロン放出断層撮影 (PET) を、極めて選択的な D₂ および PET 放射性トレーサー 11C - PHNO と一緒に使用することにより、ドーパミン D₂ 占有率を測定した。投薬前および投薬後に PET スキャンを実施した。ドーパミン D₂ 受容体占有率は、結合能の局所的予測を介した各投薬後 PET スキャンに対して、置換不可能な構成成分 (BPN_D) と比べて計算した。これらの予測は、参照領域として小脳を用いた簡略化参照組織モデル (SR_{TM}) を使用して得られた。考慮された目的の脳領域は、D₂ が豊富な領域、例えば、尾状核および被殻を含む。PET 画像と各対象の高分解能 T₁ 強調 MRI (脳構造) スキャンとの共登録を使用して脳領域の同定を実施した。

10

【0397】

この試験の主要評価項目は、健康な対象において PET を使用して、固定比組成物の用量 (全 mg) と脳ドーパミン D₂ 受容体のその占有率との関係を決定することであった。

【0398】

図 10A は、(R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する重量パーセンテージ (w/w%) 比 85 : 15 の組成物のドーパミン D₂ 受容体への結合についてのヒト臨床試験 (n = 11) からのデータを示す。

【0399】

実施例 4 ~ 6 のヒト臨床試験は、(R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する比を増加させると、アミスルプリドの同等でないエナンチオマー混合物の薬理を変化させると決定した。(R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する比の増加は、臨床的に有意な薬理的活性バランスを、ドーパミン D₂ 受容体に優勢な化合物 (ラセミ体) から 5 - HT₇ を薬力学的に好む組成物へと変化させた。

20

【0400】

実施例 5 および 6 のヒト臨床試験は、血漿濃度の下降があっても、それにもかかわらず安定した D₂ 脳占有率が 27 時間以降に観察されたことを予想外に発見した。比較として、別の急速に排除された D₂ アンタゴニスト、クエチアピンは、約 7 時間の消失半減期および血漿濃度最小値に伴う D₂ 占有率最小値を有した。(C.L. Delaney and C.B. Nemeroff, Clin. Pharmacokinetics, 40 (7), 509-522 (2001); D.C. Mamo et al., J. Clin. Psychiatry, 69:1, 81-86 (2008))。よって、試験において 27 時間後 (2 つの完全な半減期にわたり)、85 : 15 混合物 ((R) - アミスルプリド : (S) - アミスルプリド) を投与された対象に対する脳 D₂ 占有率が、投薬から 8 時間の時点と同様に依然として高いことが驚くことに発見された。

30

【0401】

実施例 4 および 5 のヒト臨床試験はまた、(R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する固定比 85 : 15 の組成物が、約 30% ~ 約 50% の範囲の D₂ 占有率との、5 - HT₇ 作用の重複の最も高い比 (REM 睡眠約 20 ~ 約 45 分、REM 睡眠に対する潜伏期約 15 分間という量の低減、および全睡眠時間に対する全 REM 睡眠時間の低減約 5% を持続させるのに必要とされる) を提供することを確定した。

40

【0402】

図 10B および 10C は、実施例 4 ~ 6 からのデータを要約し、(R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する重量パーセンテージ (w/w%) 比 85 : 15 の混合物の投与で達成することができる 30% ~ 50% D₂ 受容体占有率との 5 - HT₇ 作用の実質的な重複を例示している。図 10B はラセミ ((R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する重量パーセンテージ比 50 : 50 の混合物) に関するデータを示しており、図 10C は (R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する重量パーセンテージ比 85 : 15 の混合物に関するデータを示す。

【0403】

図 10B は、セロトニン 5 - HT₇ アンタゴニズムに起因する所望の治療効果は、EP

50

S副作用を伴う結果となるようなD2占有率レベルでない限り、ラセミ混合物では達成することができないことを例示している。例えば、低い5-HT7アンタゴニズム作用（例えば、REM睡眠における約20の低減）に対しても、D2占有率は約78%であり、これはEPSに関連した副作用に大きく関連するレベルである。したがって、ラセミアミスルプリドは、約60%未満のD2受容体占有率も有する用量で本発明者らにより発見された(R)-(+)-アミスルプリドの抗鬱作用を提供することができない。同様に、約60%未満のD2受容体占有率を提供するラセミアミスルプリドの用量では、(R)-(+)-アミスルプリドの発見された抗鬱作用を提供するのに十分なセロトニン作動性アンタゴニズムを提供することができない。

【0404】

図10Cは、EPS副作用を一般的に伴わないD2占有率レベルでの望ましいD2ドーパミン作用も、(R)-(+)-アミスルプリドの発見された抗鬱作用を提供する望ましいセロトニン作動性アンタゴニズムも提供するR:Sエナンチオマー比(85:15)の治療剤を例示している。様々な実施態様において、本発明者らは、R:Sの重量比85:15での約200mg~約700mgの間の全アミスルプリドが、一般的に高いD2占有率に伴う負の副作用を低減および/または排除しながら、治療用D2ドーパミン作用および治療用セロトニン作動性アンタゴニズムを提供することができることを発見した。

【0405】

別の観点から、図19A、19B、および19Cは、アミスルプリドの混合物の作用に関する分析データを示す。

【0406】

図19Aは、実施例5から得た5-HT7に対する(R)-アミスルプリドの作用（暗色の丸）(REM睡眠時間の量の低減)についてのヒト臨床試験のデータを示し、上側のグラフのx軸は50:50ラセミアミスルプリドであり、下側のグラフのx軸は重量パーセンテージ(w/w%)比85:15のR:S-アミスルプリドである。mgの記号表示は、ラセミ混合物(上側グラフ)および85:15比のR:Sアミスルプリドにおける示されたエナンチオマーの量を示す。全アミスルプリドの量は、R:Sアミスルプリドの混合物を変化させることにより減少する。例えば、ラセミ混合物において、340mgの(R)-アミスルプリドを投与するためには680mgのアミスルプリドが必要となる。対照的に、R:Sの85:15比では、400mgのアミスルプリドは340mgの(R)-アミスルプリドを提供する。

【0407】

図19Bは、(S)-アミスルプリドおよび(R)-アミスルプリドの(S)-アミスルプリドに対する重量パーセンテージ(w/w%)比85:15のドーパミンD2受容体への結合についてのヒト臨床試験からのデータを示す。上側グラフのx軸は50:50ラセミアミスルプリドである。mgの記号表示は、ラセミ混合物中で示されたエナンチオマーの量を示している(上側のグラフ)。上側のグラフは、実施例4からのデータに基づく、D2占有率に対して有する(S)-アミスルプリド(灰色の丸)の作用を示している。上側のグラフでは、約30~50%のD2占有率は約77~184mgのラセミアミスルプリドに伴い、これは約39~92mgの(S)-アミスルプリドおよび約39~92mgの(R)-アミスルプリドに対応する。下側のグラフのx軸は(R)-アミスルプリドの(S)-アミスルプリドに対する比85:15である。mgの記号表示は、85:15比のR:S-アミスルプリド中で示されたエナンチオマーの量を示している(下側のグラフ)。下側のグラフは、実施例4および実施例6からのデータにそれぞれ基づく、D2占有率に関して有する(S)-アミスルプリド(灰色の丸)および85:15比(白色のひし形)の作用を示している。下側のグラフは、約30~50%のD2占有率が、約257~614mgの85:15比のR:S-アミスルプリドに伴うことを示しており、これは約39~92mgの(S)-アミスルプリドおよび約218~522mgの(R)-アミスルプリドに対応する。容易に明らかのように、85:15のR:Sアミスルプリドの比は、Sエナンチオマーより多量のRエナンチオマーを提供する。

10

20

30

40

50

【0408】

図19Cは、(R)-アミスルプリドの(S)-アミスルプリドに対する85:15比の投与で達成することができる、5-HT₇作用と30%~50%D₂受容体占有率との実質的な重複を例示している。上側のグラフのx軸はラセミアミスルプリドの総量である。mgの記号表示は、ラセミ混合物中で示されたエナンチオマーの量を示している。灰色の斜線の丸は実施例4からの(S)-アミスルプリドに対するデータであり、D₂占有率に対して有する(S)-アミスルプリドの作用を示している。暗色の丸は、実施例5からの(R)-アミスルプリドに対するデータであり、5-HT₇に対して有する(R)-アミスルプリドの作用を示している。下側のグラフのx軸は85:15比のR:Sアミスルプリドの総量である。mgの記号表示は、85:15比混合物中で示されたエナンチオマーの量を示している(下側のグラフ)。灰色の斜線の丸は実施例4からの(S)-アミスルプリドに対するデータであり、D₂占有率に対して有する(S)-アミスルプリドの作用を示している。暗色の丸は、実施例5からの(R)-アミスルプリドに対するデータであり、5-HT₇に対して有する(R)-アミスルプリドの作用を示している。白色のひし形は、実施例6からの85:15比R:Sアミスルプリドに対するデータである(D₂占有率)。

10

【0409】

図19Cの上側のグラフにおいて見られるように、約30~50%のD₂占有率は、約77~184mgのラセミアミスルプリドに伴い、これは約39~92mgの(S)-アミスルプリドおよび約39~92mgの(R)-アミスルプリドに対応する(上側のグラフ)。しかし、約39~92mgの(R)-アミスルプリドは、発見された抗鬱活性に伴う十分な5-HT₇作用を達成するのに十分ではない。点線および黒一色の丸に示されている通り、340mgの(R)-アミスルプリドは、REM睡眠における約20分の低減をもたらす。ラセミアミスルプリドの曲線(実線)に投影された340mgの(R)-アミスルプリドは、D₂占有率が78%であることを示しており、これは副作用を伴う範囲内である。同様に、点線および黒一色の丸で示されている通り、600mgの(R)-アミスルプリドは、REM睡眠における約30分の低減をもたらす。ラセミアミスルプリドの曲線(実線)に投影された600mgの(R)-アミスルプリドは、D₂占有率が86%であることを示しており、これは有意なドーパミンD₂受容体占有率の副作用に伴う占有率レベルより上である。

20

30

【0410】

また、図19Cの下側のグラフに示されている通り、約275~614mgのアミスルプリド(R:Sの比85:15)は約30~50%D₂アンタゴニズムを提供する。約257~614mgの量(85:15比のR:S)は、約39~92mgの(S)-アミスルプリドおよび約218~522mgの(R)-アミスルプリドに対応する。85:15比のR:SアミスルプリドはSエナンチオマーよりも多量のRエナンチオマーを提供する。これはひいては、発明者が発見したように、十分な5-HT₇作用を依然として提供しながら、D₂占有率に伴う副作用を回避するような(S)-アミスルプリドより多量の(R)-アミスルプリドの投与を可能にする。アミスルプリドのラセミ混合物は、(R)および(S)-アミスルプリドのこの非同等量を提供しない、およびできない。よって、発明者らは、85:15比のR:SアミスルプリドがこれらのそれぞれのD₂および5-HT₇作用を達成する2つのエナンチオマーの用量間隔における実質的な重複を提供することを発見した。

40

【0411】

実施例7A: ヒト臨床試験(PKおよびQT間隔)

【0412】

これらヒト臨床試験のパート1において、(R)-アミスルプリドの(S)-アミスルプリドに対する重量による固定比85:15の組成物の単一固形経口用量を全組成物量200mg(170mg R-アミスルプリド:30mg S-アミスルプリド)で健康なボランティアに投与した。3種の製剤を試験した。IR製剤および3種のMRマトリックス錠

50

剤製剤は表 2 4 A に記載の通りである。各ヒトボランティアには、製剤の切替えの間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けて、様々な製剤を投薬した。対象に対する各製剤の作用を 4 8 時間モニターした。

【 0 4 1 3 】

これらのヒト臨床試験のパート 2 では、(R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する重量による固定比 8 5 : 1 5 の組成物の単一固形経口用量を 2 0 0 m g の全組成物量 (1 7 0 m g R - アミスルプリド : 3 0 m g S - アミスルプリド) で健康なボランティアに投与した。4 種の製剤を試験した。I R 製剤および 2 種の M R マトリックス錠剤製剤は表 2 4 B に記載の通りであり、ロット 3 Z の製剤は表 2 4 A に記載の通りである。各ヒトボランティアには、製剤の切替えの間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けて、様々な製剤を投薬した。対象に対する各製剤の作用を 4 8 時間モニターした。

10

【 0 4 1 4 】

パート 1 とパート 2 の両方において、投薬の 3 時間前 (± 1 5 分間)、投薬から 1 5 分以内、投薬後以下の時間間隔で (± 5 分間) 全アミスルプリドの血漿濃度 (R および S エナンチオマーを合わせた) を測定した : 1 0、2 0、3 0、4 5、6 0、8 0、1 0 0、1 2 0、1 4 0、1 6 0、1 8 0、2 0 0、2 2 0、2 4 0、2 6 0、2 8 0 分 ; 投薬から 2 4 時間後 (± 1 5 分間) ; 投薬から 2 7 時間後 (± 1 5 分間)、および投薬から 4 8 時間後 (± 1 5 分間)。

【表 3 4】

表 2 4 A
組成物 M R 錠剤 実施例 7 A

20

| 構成成分 | | 機能 | ロット 2Z (10%) | ロット 3Z (25%) | ロット 4Z (15%) |
|--------------|---------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | mg/錠剤 | mg/錠剤 | mg/錠剤 |
| 粒内構成 成分 | (R)-アミスルプリド | API | 170 | 170 | 170 |
| | (S)-アミスルプリド | API | 30 | 30 | 30 |
| | D-マンニトール*1 | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 29.5 |
| | アルファ化デンプン | 充填剤 | 29.5 | 29.5 | 29.5 |
| | ポリビニルアルコール | 結合剤 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| | 精製水*2 (結合剤溶媒) | 溶媒 | 72 | 72 | 72 |
| 小計(粒剤構成成分)*5 | | | 264.5 | 264.5 | 264.5 |
| 粒外構成 成分 | ヒプロメロース*3 | 持続放出性 薬剤 | 50.0 | 125.0 | 75.0 |
| | D-マンニトール*4 | 充填剤 | 178.0 | 103.0 | 153.0 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 7.5 | 7.5 | 7.5 |
| 錠剤全重量(mg) | | | 500 | 500 | 500 |

30

*1: 結晶性粉末、Pearlitol 50C (Roquette)

*2: 処理中水を除去。

*3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

*4: スプレー乾燥した粉末、Pearlitol 100SD (Roquette)

*5: 処理中水を除去した後

40

50

【表 3 5】

表 2 4 B
組成物MR錠剤 実施例 7.Aパート 2のみ

| 構成成分 | | 機能 | ロット5Z (20%) | ロット6Z (40%) |
|--------------|--------------|-------------|----------------|----------------|
| | | | mg/錠剤 | mg/錠剤 |
| 粒内構成成分 | (R)-アミスルプリド | API | 170 | 170 |
| | (S)-アミスルプリド | API | 30 | 30 |
| | D-マンニトール*1 | 充填剤 | 29.5 | 29.5 |
| | アルファ化デンプン | 充填剤 | 29.5 | 29.5 |
| | ポリビニルアルコール | 結合剤 | 5.5 | 5.5 |
| | 精製水*2(結合剤溶媒) | 溶媒 | 72 | 72 |
| 小計(粒剤構成成分)*5 | | | 264.5 | 264.5 |
| 粒外構成成分 | ヒプロメロース*3 | 持続放出性 薬剤 | 100.0 | 200.0 |
| | D-マンニトール*4 | 充填剤 | 128.0 | 28.0 |
| | ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 7.5 | 7.5 |
| 錠剤の総重量 | | | 500 | 500 |

*1: 結晶性粉末、Pearlitol 50C (Roquette)

*2: 処理中水を除去.

*3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

*4: スプレー乾燥した粉末、Pearlitol 100SD (Roquette)

*5: 処理中水を除去した

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 2 5

組成物 I R錠剤 (ロット 1 Z) 実施例 7 A パート 1 およびパート 2

| 構成成分 | 機能 | 量 (mg/錠剤) |
|------------------|----------|--------------|
| コア錠剤 | | |
| (R)-アミスルプリド | API | 170.0 |
| (S)-アミスルプリド | API | 30.0 |
| D-マンニトール | 充填剤 | 167.5 |
| 部分アルファ化デンプン | 充填剤 | 100.0 |
| 部分加水分解ポリビニルアルコール | 結合剤 | 10.0 |
| 精製水*2 | 顆粒溶媒 | q. s. |
| クロスカルメロースナトリウム | 崩壊剤 | 15.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 7.5 |
| コア錠剤の重量 | | 500.0 |
| フィルムコーティング懸濁液 | | |
| ヒプロメロース | コーティング剤 | 3.78 |
| Macrogol 400 | コーティング剤 | 0.38 |
| 酸化チタン | コーティング剤 | 1.89 |
| タルク | コーティング剤 | 1.36 |
| 黄色酸化鉄 | 着色剤 | 0.11 |
| 赤色酸化鉄 | 着色剤 | 0.05 |
| 精製水 | コーティング溶媒 | q. s. |
| カルナバワックス | 研磨剤 | 0.01 |
| 総重量 | | 507.58 |

q. s. は十分な分量を意味する(必要なだけ)

10

20

【0415】

図 2 2 A ~ 2 2 D は、この試験のパート 1 の 1 2 人の対象 (n = 1 2) に対する時間の関数としての、全アミスルプリド (R および S エナンチオマーを合わせたもの) の平均血漿濃度に関するデータを示す。表 2 6 A は、図 2 2 A ~ 2 2 D にプロットされたデータを列挙し、平均の標準偏差 () も提供している。図 2 2 A ~ 2 2 D は、実施例 7 A (n = 1 2) のパート 1 のすべての製剤が正常に投与された対象に対するデータを示し、これは、それぞれロット 1 Z、ロット 2 Z、ロット 4 Z、ロット 3 Z、およびロット 3 Z 摂食状態が投与された対象に対するものである。

30

【0416】

図 2 2 E ~ 2 2 K は、この実施例のパート 1 およびパート 2 の対象に対する全アミスルプリド (R および S エナンチオマーを合わせたもの) の平均血漿濃度に関するデータを、時間の関数として提示している。パート 1 の対象に対して提示されたデータは、図 2 2 E、2 2 F、2 2 H および 2 2 I ではすべての対象に対するデータが提示されているという点で、図 2 2 A ~ 2 2 D で提示されたデータとは異なる。図 2 2 G m 2 2 J および 2 2 K は、この試験のパート 2 の対象に関するデータを示す。この試験のパート 2 では、1 8 人の対象にロット 5 Z が投与され (大部分の時間点に対して n = 1 8)、1 7 人の対象にロット 6 Z が投与された (大部分の時間点に対して n = 1 7)。表 2 6 B および 2 6 C は、図 2 2 E ~ 2 2 K にプロットされたデータを列挙し、平均の標準偏差 () も提供している。

40

50

【表 3 7】

表 2 6 A

図22A-22Dにプロットされたアミスルプリド平均血漿濃度(ng/mL)およびデータの標準偏差(σ)(n=12)

| 時間 (時) | ロット1Z(IR) | | ロット2Z(10%) | | ロット4Z(15%) | | ロット3Z(25%) | | ロット3Z(25%) 摂食状態 | |
|-----------|-----------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|--------------------|----------|
| | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ |
| 0 | 0.53 | 0.10 | 0.53 | 0.10 | 0.50 | 0.00 | 0.50 | 0.00 | 0.50 | 0.00 |
| 0.17 | 7.64 | 9.86 | 1.03 | 0.92 | 1.35 | 1.49 | 0.83 | 0.70 | 0.50 | 0.00 |
| 0.33 | 46.82 | 40.56 | 12.28 | 26.25 | 6.23 | 5.01 | 4.62 | 6.08 | 0.63 | 0.33 |
| 0.5 | 80.46 | 55.85 | 24.60 | 38.51 | 13.40 | 11.45 | 10.10 | 9.18 | 1.32 | 1.46 |
| 0.75 | 132.02 | 72.99 | 56.75 | 38.66 | 32.19 | 19.96 | 16.73 | 11.38 | 4.13 | 4.59 |
| 1 | 134.57 | 67.22 | 72.33 | 38.40 | 40.79 | 22.74 | 20.97 | 9.27 | 9.77 | 10.65 |
| 1.33 | 156.44 | 121.71 | 81.96 | 44.44 | 46.82 | 30.52 | 35.74 | 13.64 | 28.19 | 40.00 |
| 1.67 | 182.95 | 162.32 | 102.82 | 62.52 | 58.02 | 37.32 | 45.98 | 23.33 | 49.30 | 73.57 |
| 2 | 257.93 | 254.93 | 143.33 | 125.72 | 66.08 | 41.41 | 73.88 | 58.22 | 61.97 | 70.94 |
| 2.33 | 370.72 | 391.80 | 176.38 | 180.37 | 88.71 | 60.61 | 98.21 | 85.95 | 91.63 | 103.76 |
| 2.67 | 356.56 | 318.41 | 224.82 | 259.16 | 147.55 | 158.90 | 116.45 | 98.53 | 113.34 | 124.23 |
| 3 | 337.22 | 252.92 | 272.19 | 346.48 | 185.52 | 176.82 | 124.83 | 93.35 | 124.95 | 101.15 |
| 3.33 | 320.33 | 185.11 | 271.03 | 288.35 | 218.63 | 219.97 | 124.75 | 73.57 | 141.30 | 129.53 |
| 3.67 | 345.92 | 177.01 | 288.08 | 247.01 | 243.91 | 206.05 | 134.04 | 66.44 | 146.42 | 128.12 |
| 4 | 345.92 | 148.68 | 305.14 | 234.27 | 244.77 | 172.26 | 156.81 | 86.32 | 157.43 | 106.42 |
| 4.33 | 376.75 | 180.40 | 343.17 | 214.91 | 234.06 | 111.57 | 169.28 | 92.11 | 174.15 | 116.29 |
| 4.67 | 357.75 | 179.05 | 368.17 | 170.25 | 224.25 | 90.07 | 197.43 | 86.48 | 214.65 | 112.30 |
| 5 | 343.92 | 132.76 | 345.58 | 149.74 | 235.25 | 87.69 | 184.88 | 96.64 | 230.76 | 99.92 |
| 5.5 | 288.08 | 87.67 | 303.58 | 137.95 | 237.79 | 133.68 | 169.12 | 79.79 | 238.75 | 83.73 |
| 6 | 267.50 | 86.62 | 286.50 | 149.56 | 219.28 | 127.58 | 154.79 | 67.05 | 230.50 | 70.59 |
| 6.5 | 223.67 | 67.02 | 245.50 | 115.15 | 210.17 | 119.65 | 144.68 | 64.10 | 205.20 | 56.65 |
| 7 | 209.33 | 69.27 | 221.63 | 93.77 | 181.59 | 80.57 | 136.45 | 57.70 | 188.71 | 53.94 |
| 7.5 | 195.58 | 66.44 | 198.83 | 77.97 | 173.44 | 73.53 | 126.19 | 52.11 | 163.64 | 50.69 |
| 8 | 189.25 | 81.10 | 182.48 | 72.36 | 156.98 | 64.91 | 118.13 | 46.18 | 145.83 | 46.48 |
| 9 | 154.33 | 57.16 | 156.95 | 64.70 | 135.54 | 63.07 | 105.87 | 43.95 | 119.80 | 38.25 |
| 10 | 130.31 | 45.56 | 133.57 | 58.64 | 116.03 | 53.70 | 92.68 | 36.34 | 101.15 | 32.23 |
| 11 | 111.89 | 49.19 | 113.67 | 50.63 | 93.29 | 39.68 | 81.10 | 33.98 | 84.08 | 27.58 |
| 12 | 92.99 | 33.61 | 99.89 | 42.28 | 82.59 | 33.74 | 70.23 | 26.78 | 69.77 | 20.65 |
| 14 | 77.87 | 26.09 | 77.50 | 29.25 | 64.01 | 23.95 | 59.75 | 21.41 | 56.53 | 16.30 |
| 16 | 61.58 | 19.88 | 64.99 | 26.08 | 54.32 | 19.12 | 48.86 | 16.62 | 47.40 | 14.09 |
| 18 | 51.79 | 17.94 | 54.04 | 21.65 | 45.04 | 15.39 | 42.49 | 15.15 | 38.95 | 12.08 |
| 20 | 43.29 | 16.05 | 47.29 | 19.19 | 40.89 | 13.89 | 38.72 | 13.60 | 33.93 | 10.15 |
| 22 | 36.06 | 11.99 | 39.46 | 16.22 | 35.37 | 11.33 | 35.62 | 13.45 | 30.58 | 9.08 |
| 24 | 31.17 | 9.84 | 34.82 | 13.23 | 31.39 | 9.82 | 32.02 | 12.60 | 28.62 | 8.57 |
| 27 | 26.68 | 8.44 | 30.03 | 11.23 | 25.08 | 8.20 | 28.67 | 12.45 | 23.72 | 7.42 |
| 48 | 8.76 | 5.07 | 10.93 | 5.61 | 10.62 | 5.38 | 11.54 | 7.24 | 10.17 | 5.84 |

10

20

30

40

50

【表 3 8】

表 2 6 B

図22E、22F、22Hおよび22Iにプロットされたアミスルプリドの平均血漿濃度 (ng/mL) ならびにデータの標準偏差 (σ)

| 時間 (時間) | ロット1Z (IR) | | ロット2Z (10%) | | ロット4Z (15%) | | ロット3Z (25%) | | ロット3Z(25%) 摂食状態 | |
|------------|---------------|----------|----------------|----------|----------------|----------|----------------|----------|--------------------|----------|
| | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ |
| 0 | 0.84 | NC | 0.85 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| 0.17 | 9.01 | 9.63 | 2.33 | 3.1 | 1.95 | 1.75 | 1.41 | 0.96 | NC | NC |
| 0.33 | 39.8 | 37.7 | 12.5 | 24 | 6.26 | 4.98 | 3.95 | 5.56 | 1.29 | 0.389 |
| 0.5 | 68.6 | 54.5 | 24.7 | 35.3 | 11.8 | 11.3 | 8.39 | 8.48 | 1.6 | 1.61 |
| 0.75 | 118 | 75.8 | 63.5 | 46.5 | 29.6 | 19.8 | 17.5 | 12.8 | 4.13 | 4.59 |
| 1 | 131 | 61.8 | 82.1 | 48.2 | 40.2 | 23.6 | 26.4 | 21.5 | 9.77 | 10.6 |
| 1.33 | 170 | 114 | 92.8 | 46.4 | 51.4 | 35.6 | 41.9 | 27.6 | 28.2 | 40 |
| 1.67 | 186 | 143 | 119 | 67.6 | 64.7 | 39.9 | 55.8 | 39.4 | 49.3 | 73.6 |
| 2 | 241 | 219 | 166 | 127 | 75.4 | 45.4 | 80.8 | 58.4 | 62 | 70.9 |
| 2.33 | 319 | 338 | 193 | 165 | 97.9 | 60.7 | 119 | 97.8 | 91.6 | 104 |
| 2.67 | 316 | 279 | 249 | 240 | 149 | 146 | 146 | 124 | 113 | 124 |
| 3 | 323 | 241 | 300 | 324 | 181 | 163 | 179 | 205 | 125 | 101 |
| 3.33 | 338 | 231 | 331 | 329 | 213 | 203 | 188 | 215 | 141 | 130 |
| 3.67 | 368 | 215 | 343 | 277 | 239 | 190 | 196 | 203 | 146 | 128 |
| 4 | 372 | 187 | 342 | 234 | 262 | 176 | 193 | 150 | 157 | 106 |
| 4.33 | 419 | 249 | 378 | 224 | 290 | 227 | 201 | 130 | 174 | 116 |
| 4.67 | 391 | 207 | 377 | 161 | 274 | 196 | 215 | 109 | 215 | 112 |
| 5 | 392 | 199 | 357 | 147 | 259 | 116 | 201 | 111 | 231 | 99.9 |
| 5.5 | 308 | 111 | 308 | 131 | 246 | 126 | 183 | 92.5 | 239 | 83.7 |
| 6 | 281 | 97.1 | 285 | 137 | 227 | 120 | 168 | 81.2 | 231 | 70.6 |
| 6.5 | 235 | 72 | 247 | 113 | 215 | 111 | 157 | 73.2 | 205 | 56.6 |
| 7 | 222 | 73.3 | 225 | 92.3 | 188 | 76.5 | 149 | 66.5 | 189 | 53.9 |
| 7.5 | 200 | 67.6 | 202 | 74.7 | 177 | 68.4 | 137 | 60.5 | 164 | 50.7 |
| 8 | 190 | 78.2 | 188 | 72.6 | 161 | 60.6 | 130 | 57.6 | 146 | 46.5 |
| 9 | 154 | 55.5 | 159 | 62.8 | 137 | 58.2 | 114 | 49.4 | 120 | 38.3 |
| 10 | 131 | 44.8 | 135 | 56.4 | 119 | 49.8 | 94.6 | 36.1 | 101 | 32.2 |
| 11 | 114 | 46.1 | 114 | 48.6 | 94.5 | 36.6 | 84.9 | 35.6 | 84.1 | 27.6 |
| 12 | 93 | 32.7 | 100 | 41.9 | 82.6 | 31.1 | 73.5 | 28.7 | 69.8 | 20.6 |
| 14 | 76.5 | 25.9 | 78.8 | 30.7 | 64.2 | 22 | 61.1 | 21.6 | 56.5 | 16.3 |
| 16 | 60.4 | 19.7 | 65.6 | 26.3 | 53.9 | 17.7 | 50.8 | 18.3 | 47.4 | 14.1 |
| 18 | 49.5 | 17.5 | 54.5 | 22.1 | 44.5 | 14.2 | 43.3 | 15.3 | 39 | 12.1 |
| 20 | 41.3 | 15.6 | 47.7 | 18.8 | 40.5 | 12.9 | 39.2 | 13.7 | 33.9 | 10.2 |
| 22 | 35.7 | 12.2 | 39.5 | 15.8 | 34.9 | 10.6 | 35.4 | 13.1 | 30.6 | 9.08 |
| 24 | 31.3 | 10.1 | 34.8 | 13.1 | 30.8 | 9.23 | 32.5 | 12.5 | 28.6 | 8.57 |
| 27 | 25.7 | 8.28 | 29.9 | 11.8 | 24.7 | 7.8 | 28.9 | 12.6 | 23.7 | 7.42 |
| 48 | 9.12 | 4.98 | 10.7 | 5.2 | 10.6 | 5.05 | 11.6 | 6.89 | 10.2 | 5.84 |

NC=算出せず

10

20

30

40

50

【表 3 9】

表 2 6 C

図22G, 22Jおよび22Kにプロットされたアミスルプリドの平均血漿濃度(ng/mL)ならびにデータの標準偏差 (σ)

| 時間(時間) | ロット1Z(IR)パート2 | | ロット3Z(25%)パート2 | | ロット5Z(20%)パート2 | | ロット6Z(40%)パート2 | |
|--------|---------------|----------|----------------|----------|----------------|----------|----------------|----------|
| | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ | [ng/mL] | σ |
| 0 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| 0.17 | 7.01 | 14 | 2.18 | 2.88 | 0.87 | 0.53 | 1.18 | 0.52 |
| 0.33 | 53.3 | 57.1 | 5.75 | 7.06 | 3.97 | 3.44 | 5.42 | 4.81 |
| 0.5 | 107 | 123 | 12.4 | 12.7 | 7.86 | 5.72 | 10.2 | 6.85 |
| 0.75 | 128 | 98.9 | 26.3 | 16.5 | 17 | 14 | 20 | 12.8 |
| 1 | 136 | 84.9 | 38.2 | 23.8 | 32.5 | 23.2 | 25.2 | 16.4 |
| 1.33 | 149 | 74.6 | 42.4 | 27.1 | 51.4 | 32.4 | 33.4 | 19.7 |
| 1.67 | 172 | 82.1 | 53 | 29.1 | 62.9 | 44.4 | 38.6 | 22.5 |
| 2 | 238 | 176 | 65.3 | 29.7 | 82 | 50.9 | 53.2 | 37 |
| 2.33 | 297 | 236 | 74.7 | 25.5 | 102 | 64.3 | 81.8 | 79.4 |
| 2.67 | 362 | 340 | 87.7 | 30.7 | 114 | 75.5 | 99.5 | 87.2 |
| 3 | 401 | 330 | 101 | 54.5 | 136 | 93.8 | 132 | 134 |
| 3.33 | 449 | 276 | 142 | 111 | 164 | 115 | 166 | 169 |
| 3.67 | 501 | 280 | 180 | 135 | 180 | 108 | 170 | 157 |
| 4 | 525 | 294 | 221 | 150 | 203 | 109 | 185 | 164 |
| 4.33 | 522 | 261 | 257 | 143 | 276 | 181 | 208 | 136 |
| 4.67 | 478 | 228 | 280 | 153 | 325 | 216 | 251 | 170 |
| 5 | 452 | 199 | 357 | 209 | 330 | 189 | 244 | 178 |
| 5.5 | 403 | 203 | 343 | 228 | 336 | 228 | 234 | 130 |
| 6 | 354 | 163 | 292 | 200 | 287 | 183 | 204 | 111 |
| 6.5 | 294 | 123 | 239 | 130 | 230 | 127 | 173 | 87 |
| 7 | 271 | 109 | 215 | 111 | 205 | 109 | 157 | 72.7 |
| 7.5 | 237 | 84.3 | 183 | 96 | 183 | 90 | 139 | 63.7 |
| 8 | 217 | 83.8 | 168 | 85.9 | 173 | 78.9 | 130 | 53.3 |
| 9 | 180 | 66.8 | 137 | 62.7 | 150 | 63.4 | 106 | 41.9 |
| 10 | 153 | 55.3 | 121 | 53.4 | 129 | 55 | 94.2 | 41.5 |
| 11 | 122 | 46.1 | 104 | 42.1 | 108 | 42.6 | 83.5 | 33.5 |
| 12 | 107 | 39.5 | 88.4 | 37 | 97.3 | 41.7 | 77.2 | 34.8 |
| 14 | 78 | 22.7 | 66.9 | 28.8 | 73.1 | 31.4 | 64 | 28.3 |
| 16 | 64.2 | 25.7 | 56 | 24.5 | 62.3 | 27.9 | 56.1 | 23.1 |
| 18 | 53.1 | 14.2 | 47.3 | 19.2 | 50.7 | 20.7 | 46.6 | 20.2 |
| 20 | 46.1 | 18.1 | 41 | 15.8 | 44.6 | 18.7 | 42.1 | 19.5 |
| 22 | 39.9 | 15.4 | 36.8 | 14.4 | 38.4 | 15.4 | 38.7 | 18.7 |
| 24 | 35.9 | 15.2 | 33 | 13.3 | 34.9 | 14.3 | 36.8 | 19.4 |
| 27 | 29.9 | 12.1 | 28.3 | 11.7 | 29.8 | 12.2 | 35 | 17.4 |
| 48 | 9.91 | 5.01 | 10.7 | 4.93 | 12.2 | 7.38 | 12.9 | 7.11 |

NC=算出せず

10

20

30

40

【 0 4 1 7 】

図 2 0 A ~ 2 0 B は、この試験のパート 1 の対象に対する C m a x および A U C の幾何平均をそれぞれ提示している。図 2 0 A ~ 2 0 B のエラーバーは、9 5 % 信頼区間を表す。図 2 0 A ~ 2 0 B は、実施例 7 A のパート 1 のすべての製剤が正常に投与された対象 (n = 1 2) に対するデータを示し、これは、それぞれロット 1 Z、ロット 2 Z、ロット 4 Z、ロット 3 Z、およびロット 3 Z 摂食状態が投与された対象に対するものである。表 2 7 A は、図 2 0 A ~ 2 0 B にプロットされたデータを示す。表 2 7 A のデータは、対象の C m a x および A U C の幾何平均、下限 9 5 % 信頼区間 (L C I) および上限 9 5 % 信頼区間 (U C I) を示す。

50

【0418】

図20C～20Dは、この試験のパート2の対象に対するCmaxおよびAUCの幾何平均（黒色の正方形）を、パート1の対象（白色の正方形）と比較してそれぞれ提示している。図20C～20Dのエラーバーは95%信頼区間を表している。

【0419】

表27Bおよび27Cは、図20C～20Dにプロットされたデータを示す。表27Bおよび27Cのデータは、対象のCmaxおよびAUCの幾何平均、下限95%信頼区間（LCI）、上限95%信頼区間（UCI）、ならびに変動係数（CV%）を示す。表27Bは、それぞれの製剤が投与されたすべての対象に対して、この試験のパート1の対象に対するデータを示す。表27Cは、それぞれの製剤が投与されたすべての対象に対して、この試験のパート2の対象に対するデータを示す。

10

【0420】

図21A～21Bは、この試験のパート1の対象に対する平均CmaxおよびAUCをそれぞれ提示しており、CmaxおよびAUCに対する値は、各対象に対して、IR錠剤、すなわちロット1Zの組成と実質的に類似の組成を有する錠剤が投与された場合の対象のCmaxおよびAUC値に対して正規化されている。図21Cは、この試験のパート1の対象に対する平均Tmaxデータを示す。図21A～21Cのエラーバーは95%信頼区間を表している。図21A～21Cは、実施例7Aのパート1のすべての製剤が成功裏に投与された対象（n=12）に対するデータを示し、これは、それぞれロット1Z、ロット2Z、ロット4Z、ロット3Z、およびロット3Z摂食状態が投与された対象に対するものである。

20

【0421】

図21D～21Eは、この試験のパート2の対象に対する幾何平均CmaxおよびAUC（黒色の正方形）を、パート1の対象（白色の正方形）と比較してそれぞれ提示しており、CmaxおよびAUCに対する有する値は、各対象に対して、IR錠剤、すなわちロット1Zの組成と実質的に類似の組成を有する錠剤が投与された場合のその対象のCmaxおよびAUC値に対して正規化されている。図21Fは、この試験のパート2の対象に対する幾何平均Tmaxデータ（黒色の正方形）を、パート1の対象（白色の正方形）と比較して提示している。図21D～21Fのエラーバーは95%信頼区間を表している。

【0422】

表28Aは、図21A～21Bにプロットされたデータを示し、表29Aは、この試験のパート1の個々の対象に関するCmaxおよびAUCデータを示し、表30Aは、この試験のパート1の個々の対象に関するTmaxデータを示す。表28Aのデータは、対象のCmaxおよびAUCの正規化された平均を示し、個々の対象のCmaxおよびAUCはこれらのIR値、標準偏差、および下限95%信頼区間（LCI）および上限95%信頼区間（UCI）を正規化している。

30

【0423】

表28Bおよび28Cは図21D～21Eにプロットされたデータを示し、表29Bは試験のパート2の個々の対象に関するCmaxおよびAUCデータを示し、表30Bはこの試験のパート2の個々の対象に関するTmaxデータを示す。

40

【0424】

表28Bのデータは、この試験のパート1においてそれぞれの製剤が投与されたすべての対象に対して、対象のCmaxおよびAUCの正規化された平均を示し、ここでは個々の対象のCmaxおよびAUCは、これらのIR値、下限95%信頼区間（LCI）および上限95%信頼区間（UCI）に対して正規化された。

【0425】

表28Cのデータは、この試験のパート2においてそれぞれの製剤が投与されたすべての対象に対して、対象のCmaxおよびAUCの正規化された平均を示し、ここでは個々の対象のCmaxおよびAUCは、これらのIR値、下限95%信頼区間（LCI）および上限95%信頼区間（UCI）に対して正規化された。

50

【0426】

表31Aは、この試験のパート1の個々の対象に関する、投与から T_{max} ($AUC_0 - T_{max}$)までの全アミスルプリドAUCの、投与から無限大 ($AUC_0 - INF$)までの全アミスルプリドAUCに対する比、および様々な組成物に対する平均比 (平均に対する $\pm 95\%$ 信頼区間)に関するデータを示す。AUCは単位 $hr * ng / mL$ で付与されている。

【0427】

表31Bは、この試験のパート1の個々の対象に対する、投与から T_{max} ($AUC_0 - T_{max}$)までの全アミスルプリドAUCの、投与から48時間 ($AUC_0 - 48$)までの全アミスルプリドAUCに対する比、および様々な組成物に対する平均比 (平均に対する $\pm 95\%$ 信頼区間)に関するデータを示す。AUCは単位 $hr * ng / mL$ で付与されている。

【0428】

表31Cは、この試験のパート2の個々の対象に関する、投与から T_{max} ($AUC_0 - T_{max}$)までの全アミスルプリドAUCの、投与から48時間 ($AUC_0 - 48$)までの全アミスルプリドAUCに対する比、および様々な組成物に対する平均比 (平均に対する $\pm 95\%$ 信頼区間)に関するデータを示す。AUCは単位 $hr * ng / mL$ で付与されている。

【0429】

この試験のパート1および2では、経口投与後の対象において、即時放出製剤 (ロット1Z)の薬物動態を、様々な放出調節製剤の薬物動態と比較した。ロット3Zの放出調節製剤の投与後にパート1において観察された C_{max} (幾何平均 = $238 ng / mL$)は、即時放出製剤に対して観察された C_{max} 値 (幾何平均 = $567 ng / mL$)に対して減少している。この試験では、ロット3Zの放出調節製剤の投与後に観察された C_{max} は、ロット1Zの即時放出製剤の投与後に観察された C_{max} のおよそ50%である。放出調節製剤ロット3Zで観察された C_{max} の減少は、バイオアベイラビリティの低減に伴うものである。AUCはIR製剤のAUCのおよそ60%まで低減した。摂食状態で投与された場合、ロット3Zの放出調節製剤は、類似の C_{max} およびAUC値を維持したが、ロット1Zの即時放出製剤と比較して T_{max} はより長かった。

【0430】

ロット5Zの放出調節製剤の投与後、全アミスルプリドの最大濃度は投薬から2.33~7時間の間 (中央値4.84時間)に到達し、その後濃度は二相性または三相性の低下をたどり、すべての対象において、最終サンプリング時点である投薬から48時間後まで定量化可能なままであったことがパート2において観察された。ロット5Zの放出調節製剤の消失の幾何平均半減期は15~15.5時間であった。ロット5Zの放出調節製剤は、同じ用量レベルでの即時放出製剤 (ロット1Z)と比較して、 C_{max} におけるおよそ33~37%の減少およびAUC (0~48)におけるおよそ24~28%の減少をもたらした。即時放出 (IR)製剤に関して消失半減期は比較的变化せず、およそ2.5時間の小さな増加が観察された。IR製剤とロット5Zの放出調節製剤との間で、すべてのパラメーターのばらつきは類似していた。

【0431】

ロット6Zの放出調節製剤の投与後、全アミスルプリドの最大濃度は投薬から2.33~6時間の間 (中央値4.67時間)に到達し、その後濃度は二相性または三相性の低下をたどり、すべての対象において、最終サンプリング時点である投薬から48時間後まで定量化可能なままであったことが観察された。ロット6Zの放出調節製剤の消失の幾何平均半減期は15.9~16.1時間であった。ロット6Zの放出調節製剤は、同じ用量レベルでの即時放出製剤 (ロット1Z)と比較して、 C_{max} におけるおよそ51~54%の減少およびAUC (0~48)におけるおよそ38~42%の減少をもたらした。消失半減期は、即時放出 (IR)製剤に関して比較的に変化せず、およそ3.5時間の小さな増加があった。AUCパラメーターのばらつきはIR錠剤とロット6Zの放出調節製剤と

10

20

30

40

50

の間で類似していたが、ばらつきはCmaxに対してわずかに増加した。

【0432】

この試験では、「摂食状態」は最大25分の期間にわたり消費される朝食を提供することにより達成され、投薬は朝食の開始から30分後に行った。対象は、25分の期間にわたりこれらの食事を均一に食べるように促され、投薬を受けるためには90%の食事を食べなければならなかった。

【表40】

表27A

パート1における様々な組成物のCmax(ng/mL)およびAUC(ng*h/mL)

| パラメーター | ロット1Z IR | ロット2Z (10%) | ロット4Z (15%) | ロット3Z (25%) | ロット3Z(25%) 摂食状態 |
|--------|-------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| Cmax | 567 | 424 | 297 | 238 | 269 |
| L CI | 411 | 275 | 206 | 176 | 210 |
| U CI | 780 | 652 | 429 | 210 | 345 |
| | | | | | |
| AUC | 3811 | 3426 | 2715 | 2478 | 2615 |
| L CI | 3157 | 2594 | 2033 | 1831 | 2027 |
| U CI | 4600 | 4525 | 3627 | 3353 | 3374 |

10

20

【表41】

表27B

パート1(すべての対象)における様々な組成物のCmax(ng/mL)およびAUC(ng*h/mL)

| パラメーター | ロット1Z IR | ロット2Z (10%) | ロット4Z (15%) | ロット3Z (25%) | ロット3Z(25%) 摂食状態 |
|--------|-------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| Cmax | 567 | 462 | 337 | 252 | 269 |
| L CI | 437 | 331 | 238 | 186 | 210 |
| U CI | 736 | 645 | 477 | 342 | 345 |
| CV% | 54.1 | 66.0 | 65.9 | 62.0 | 38.0 |
| | | | | | |
| AUC | 3600 | 3360 | 2660 | 2330 | 2350 |
| L CI | 3040 | 2720 | 2120 | 1830 | 1870 |
| U CI | 4270 | 4150 | 3340 | 2960 | 2950 |
| CV% | 33.9 | 39.7 | 41.1 | 47.7 | 34.8 |

30

40

50

【表 4 2】

表 2 7 C

パート2における様々な組成物のCmax(ng/mL)およびAUC(ng*h/mL)

| パラメーター | ロット1Z IR | ロット5Z (20%) | ロット3Z (25%) | ロット6Z (40%) |
|-----------------------|-------------|----------------|----------------|----------------|
| Cmax | 634 | 390 | 397 | 298 |
| L CI | 477 | 289 | 297 | 213 |
| U CI | 842 | 527 | 531 | 417 |
| CV% | 57.3 | 66.5 | 56.4 | 72.8 |
| | | | | |
| AUC ₍₀₋₄₈₎ | 4120 | 2910 | 2790 | 2510 |
| L CI | 3420 | 2390 | 2270 | 2060 |
| U CI | 4970 | 3540 | 3430 | 3060 |
| CV% | 36.3 | 41.2 | 38.4 | 39.9 |

10

【表 4 3】

表 2 8 A

パート1の様々な組成物の正規化されたCmaxおよびAUC(実施例7Aのパート1のすべての製剤が正常に投与された対象(n=12))

| パラメーター | ロット1Z IR | ロット2Z (10%) | ロット4Z (15%) | ロット3Z (25%) | ロット3Z(25%) 摂食状態 |
|--------|-------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| Cmax | 1 | 0.781 | 0.595 | 0.453 | 0.556 |
| SD | n/a | 0.230 | 0.363 | 0.169 | 0.375 |
| L CI | n/a | 0.626 | 0.351 | 0.339 | 0.304 |
| U CI | n/a | 0.936 | 0.839 | 0.566 | 0.808 |
| | | | | | |
| AUC | 1 | 0.893 | 0.713 | 0.631 | 0.686 |
| SD | n/a | 0.148 | 0.234 | 0.186 | 0.268 |
| L CI | n/a | 0.794 | 0.556 | 0.506 | 0.506 |
| U CI | n/a | 0.992 | 0.870 | 0.756 | 0.866 |

20

30

【表 4 4】

表 2 8 B

パート1における様々な組成物の正規化された(すべての対象)

| パラメーター | ロット1Z IR | ロット2Z (10%) | ロット4Z (15%) | ロット3Z (25%) | ロット3Z(25%) 摂食状態 |
|--------|-------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| Cmax | 1 | 0.791 | 0.596 | 0.461 | 0.487 |
| L CI | n/a | 0.622 | 0.431 | 0.358 | 0.345 |
| U CI | n/a | 1.01 | 0.824 | 0.593 | 0.688 |
| | | | | | |
| AUC | 1 | 0.899 | 0.733 | 0.654 | 0.658 |
| L CI | n/a | 0.805 | 0.610 | 0.567 | 0.533 |
| U CI | n/a | 1.00 | 0.882 | 0.754 | 0.811 |

40

50

【表 4 5】

表 2 8 C
 パート2の様々な組成物の正規化されたCmaxおよびAUC

| パラメーター | ロット1Z IR | ロット5Z (20%) | ロット3Z (25%) | ロット6Z (40%) |
|--------|-------------|----------------|----------------|----------------|
| Cmax | 1 | 0.645 | 0.637 | 0.483 |
| L CI | n/a | 0.493 | 0.508 | 0.392 |
| U CI | n/a | 0.845 | 0.798 | 0.595 |
| | | | | |
| AUC | 1 | 0.735 | 0.683 | 0.603 |
| L CI | n/a | 0.644 | 0.603 | 0.521 |
| U CI | n/a | 0.838 | 0.773 | 0.699 |

10

【表 4 6】

表 2 9 A
 パート1の様々な組成物の対象ごとのCmaxおよびAUC

| 対象 | ロット2Z (10%) | | ロット4Z (15%) | | ロット3Z (25%) | | ロット3Z(25%) 摂食状態 | | ロット1Z IR | |
|----|----------------|------|----------------|------|----------------|------|--------------------|------|-------------|------|
| | Cmax | AUC | Cmax | AUC | Cmax | AUC | Cmax | AUC | Cmax | AUC |
| 1 | 230 | 2015 | 125 | 1388 | 85.8 | 982 | 134 | 1364 | 424 | 2699 |
| 2 | 417 | 3050 | 262 | 2930 | 270 | 2820 | NC | NC | 494 | 3580 |
| 5 | 406 | 3300 | 992 | 3600 | 330 | 3390 | NC | NC | 1110 | 4760 |
| 6 | 1080 | 5470 | NC | NC | 936 | 5190 | NC | NC | 933 | 5660 |
| 7 | 1260 | 5568 | 634 | 3583 | 305 | 2613 | 252 | 2821 | 1200 | 5280 |
| 8 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 813 | 4390 |
| 12 | 652 | 4162 | 589 | 4005 | 246 | 2640 | 206 | 2293 | 325 | 2933 |
| 13 | 212 | 2366 | 232 | 1990 | 158 | 1615 | 243 | 2169 | 402 | 2907 |
| 16 | 525 | 3735 | 778 | 4306 | 242 | 2792 | 311 | 2975 | 497 | 3348 |
| 17 | 165 | 2292 | 188 | 3362 | 164 | 3841 | 379 | 4076 | 240 | 3182 |
| 18 | 590 | 4564 | 375 | 3214 | 366 | 3267 | 304 | 2050 | 658 | 4494 |
| 20 | 538 | 3112 | 301 | 3128 | 342 | 2923 | 529 | 4137 | 1070 | 4291 |
| 21 | NC | NC | NC | NC | 93 | 1090 | NC | NC | 248 | 1740 |
| 22 | 789 | 5358 | 334 | 3299 | 241 | 3096 | 191 | 2466 | 861 | 5031 |
| 23 | 229 | 1908 | 161 | 1125 | 270 | 1334 | 199 | 1421 | 458 | 2435 |
| 25 | 392 | 5390 | 325 | 3750 | 257 | 3439 | 309 | 2654 | 429 | 4796 |
| 26 | 664 | 4296 | 300 | 2952 | 408 | 3579 | 296 | 3396 | 665 | 4925 |

20

30

40

NC=算出せず

50

【表 4 7】

表 2 9 B
 パート2の様々な組成物の対象ごとのCmaxおよびAUC

| 対象 | ロット5Z(20%) | | ロット3Z(25%) | | ロット6Z(40%) | | ロット1Z(IR) | |
|-----|------------|------|------------|------|------------|------|-----------|------|
| | Cmax | AUC | Cmax | AUC | Cmax | AUC | Cmax | AUC |
| 78 | 454 | 2210 | 459 | 1920 | 356 | 1520 | 1070 | 3920 |
| 79 | 562 | 3910 | 257 | 2440 | 121 | 1660 | 386 | 3470 |
| 80 | 870 | 5450 | 442 | 3690 | 560 | 3690 | 1220 | 7640 |
| 81 | 595 | 3450 | 603 | 4000 | 514 | 3110 | 1470 | 5800 |
| 83 | 194 | 2360 | 575 | 2520 | 367 | 2320 | 609 | 2770 |
| 84 | 512 | 2980 | 736 | 3370 | 513 | 3230 | 912 | 5470 |
| 85 | 202 | 2240 | 364 | 2830 | 268 | 2260 | 564 | 3780 |
| 91 | 618 | 3320 | 453 | 2320 | 454 | 2130 | 958 | 4610 |
| 93 | 353 | 1460 | 118 | 1140 | 98.2 | 1090 | 245 | 1990 |
| 97 | 425 | 4130 | 634 | 3600 | 244 | 2690 | 570 | 5510 |
| 99 | 740 | 5150 | 923 | 5720 | 281 | 3490 | 781 | 6150 |
| 102 | 137 | 2410 | 261 | 2240 | 84.1 | 1820 | 300 | 2840 |
| 107 | 347 | 2090 | 331 | 3420 | 611 | 5370 | 798 | 4610 |
| 111 | 249 | 1390 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| 112 | 133 | 2250 | 303 | 2840 | 295 | 2380 | 294 | 2920 |
| 113 | 1040 | 4640 | NC | NC | 856 | 3540 | 807 | 4580 |
| 114 | 283 | 3220 | NC | NC | 196 | 2950 | NC | NC |
| 115 | 514 | 3570 | 244 | 2480 | 238 | 2420 | 494 | 3660 |

NC=算出せず

10

20

30

40

50

【表 4 8】

表 3 0 A
 パート1の様々な組成物の対象ごとのTmax(時間)

| 対象 | ロット2Z(10%) | ロット4Z(15%) | ロット3Z(25%) | ロット3Z(25%) 摂食状態 | ロット1Z IR |
|----|------------|------------|------------|--------------------|-------------|
| | Tmax(時間) | Tmax(時間) | Tmax(時間) | Tmax(時間) | Tmax(時間) |
| 1 | 3.33 | 4.67 | 3.33 | 6 | 2.67 |
| 2 | 3.67 | 5.00 | 4.33 | NC | 3.67 |
| 5 | 4.33 | 4.33 | 3.67 | NC | 4.33 |
| 6 | 3.33 | NC | 3.33 | NC | 3.33 |
| 7 | 3 | 3 | 2.67 | 5.5 | 2.33 |
| 8 | NC | NC | NC | NC | 5.00 |
| 13 | 2 | 3.67 | 4 | 5.5 | 2.33 |
| 16 | 4.33 | 3.67 | 4.67 | 4.33 | 4 |
| 17 | 4.67 | 6.5 | 4 | 5.5 | 5 |
| 18 | 4.67 | 3.67 | 5 | 5.5 | 3.67 |
| 20 | 5 | 5 | 2.33 | 3.67 | 2.33 |
| 21 | NC | NC | 5.0 | NC | 4.40 |
| 22 | 4.33 | 4.67 | 4.67 | 7 | 4.67 |
| 23 | 4.33 | 4.33 | 4.33 | 5.5 | 4.33 |
| 25 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5 | 6 |
| 26 | 2.33 | 3 | 4.33 | 6.5 | 1.67 |

NC=算出せず

10

20

30

40

50

【表 4 9】

表 3 0 B
 パート2の様々な組成物の対象ごとのTmax(時間)

| 対象 | ロット5Z(20%) | ロット3Z(25%) | ロット6Z(40%) | ロット1Z(IR) |
|-----|------------|------------|------------|-----------|
| | Tmax (時間) | Tmax (時間) | Tmax (時間) | Tmax (時間) |
| 78 | 3.33 | 3.33 | 2.33 | 3.67 |
| 79 | 5.50 | 4.00 | 5.00 | 4.33 |
| 80 | 5.50 | 4.33 | 4.00 | 4.00 |
| 81 | 4.33 | 5.00 | 3.00 | 3.00 |
| 83 | 2.33 | 4.00 | 3.33 | 2.67 |
| 84 | 4.67 | 5.00 | 5.50 | 5.50 |
| 85 | 5.00 | 4.67 | 4.67 | 4.67 |
| 91 | 4.33 | 4.00 | 4.67 | 2.33 |
| 93 | 4.67 | 4.00 | 5.00 | 5.00 |
| 97 | 5.00 | 5.50 | 5.50 | 4.67 |
| 99 | 5.50 | 5.50 | 6.00 | 4.00 |
| 102 | 6.00 | 5.50 | 6.00 | 4.33 |
| 107 | 5.00 | 5.50 | 4.00 | 3.67 |
| 111 | 4.67 | NC | NC | NC |
| 112 | 7.00 | 5.00 | 4.67 | 4.00 |
| 113 | 4.67 | NC | 5.00 | 4.33 |
| 114 | 4.00 | NC | 4.33 | NC |
| 115 | 6.00 | 3.67 | 4.67 | 3.33 |

NC=算出せず

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 3 1 A
 パート1の様々な組成物の(AUC_{0-Tmax})/(AUC_{0-INF})

| 対象 | ロット1Z (IR) | ロット2Z (10%) | ロット4Z (15%) | ロット3Z (25%) | ロット3Z(25%) 摂食状態 |
|----|---|---|---|---|---|
| | AUC _{0-Tmax} AUC _{0-INF} | AUC _{0-Tmax} AUC _{0-INF} | AUC _{0-Tmax} AUC _{0-INF} | AUC _{0-Tmax} AUC _{0-INF} | AUC _{0-Tmax} AUC _{0-INF} |
| 1 | 0.137 | 0.135 | 0.245 | 0.131 | 0.331 |
| 7 | 0.141 | 0.132 | 0.123 | 0.063 | 0.163 |
| 12 | 0.324 | 0.279 | 0.181 | 0.133 | 0.176 |
| 13 | 0.136 | 0.064 | 0.185 | 0.152 | 0.187 |
| 16 | 0.185 | 0.128 | 0.141 | 0.117 | 0.151 |
| 17 | 0.179 | 0.154 | 0.178 | 0.074 | 0.154 |
| 18 | 0.227 | 0.276 | 0.151 | 0.162 | 0.214 |
| 20 | 0.121 | 0.145 | 0.122 | 0.055 | 0.220 |
| 22 | 0.161 | 0.151 | 0.145 | 0.108 | 0.210 |
| 23 | 0.318 | 0.189 | 0.179 | 0.142 | 0.313 |
| 25 | 0.240 | 0.181 | 0.125 | 0.123 | 0.159 |
| 26 | 0.082 | 0.103 | 0.136 | 0.175 | 0.282 |
| 平均 | 0.19±0.04 | 0.16±0.04 | 0.16±0.02 | 0.12±0.02 | 0.21±0.04 |

10

20

30

40

50

【表 5 1】

表 3 1 B
 パート1の様々な組成物の(AUC_{0-Tmax})/(AUC₀₋₄₈)

| 対象 | ロット1Z (IR) | ロット2Z (10%) | ロット4Z (15%) | ロット3Z (25%) | ロット3Z(25%) 摂食状態 |
|----|--|--|--|--|--|
| | AUC _{0-Tmax} AUC ₀₋₄₈ | AUC _{0-Tmax} AUC ₀₋₄₈ | AUC _{0-Tmax} AUC ₀₋₄₈ | AUC _{0-Tmax} AUC ₀₋₄₈ | AUC _{0-Tmax} AUC ₀₋₄₈ |
| 1 | 0.138 | 0.141 | 0.265 | 0.132 | 0.337 |
| 2 | 0.254 | 0.213 | 0.224 | 0.186 | NC |
| 5 | 0.243 | 0.315 | 0.216 | 0.154 | NC |
| 6 | 0.164 | 0.157 | NC | 0.168 | NC |
| 7 | 0.144 | 0.136 | 0.128 | 0.066 | 0.173 |
| 8 | 0.191 | NC | NC | NC | NC |
| 12 | 0.339 | 0.292 | 0.189 | 0.151 | 0.190 |
| 13 | 0.142 | 0.073 | 0.195 | 0.160 | 0.203 |
| 16 | 0.191 | 0.140 | 0.148 | 0.135 | 0.170 |
| 17 | 0.217 | 0.174 | 0.230 | 0.102 | 0.196 |
| 18 | 0.232 | 0.287 | 0.157 | 0.167 | 0.219 |
| 20 | 0.128 | 0.151 | 0.138 | 0.067 | 0.239 |
| 21 | 0.202 | NC | NC | 0.214 | NC |
| 22 | 0.176 | 0.167 | 0.177 | 0.138 | 0.292 |
| 23 | 0.323 | 0.193 | 0.184 | 0.152 | 0.323 |
| 25 | 0.248 | 0.202 | 0.133 | 0.135 | 0.174 |
| 26 | 0.085 | 0.107 | 0.146 | 0.188 | 0.317 |
| 平均 | 0.20±0.3 | 0.18 ± 0.04 | 0.18 ±0.02 | 0.15±0.02 | 0.24±0.04 |

NC=算出せず

10

20

30

40

50

【表 5 2】

表 3 1 C
 パート2の様々な組成物の(AUC_{0-Tmax})/(AUC₀₋₄₈)

| 対象 | ロット 1Z (IR) | ロット 5Z (20%) | ロット 3Z (25%) | ロット 6Z (40%) |
|-----|--|--|--|--|
| | AUC _{0-Tmax} AUC ₀₋₄₈ | AUC _{0-Tmax} AUC ₀₋₄₈ | AUC _{0-Tmax} AUC ₀₋₄₈ | AUC _{0-Tmax} AUC ₀₋₄₈ |
| 78 | 0.210 | 0.187 | 0.144 | 0.098 |
| 79 | 0.262 | 0.253 | 0.125 | 0.229 |
| 80 | 0.191 | 0.194 | 0.156 | 0.145 |
| 81 | 0.202 | 0.153 | 0.097 | 0.064 |
| 83 | 0.180 | 0.049 | 0.225 | 0.149 |
| 84 | 0.363 | 0.138 | 0.136 | 0.144 |
| 85 | 0.242 | 0.204 | 0.131 | 0.078 |
| 91 | 0.141 | 0.194 | 0.129 | 0.195 |
| 93 | 0.279 | 0.181 | 0.200 | 0.186 |
| 97 | 0.285 | 0.248 | 0.267 | 0.155 |
| 99 | 0.206 | 0.202 | 0.225 | 0.192 |
| 102 | 0.182 | 0.163 | 0.152 | 0.127 |
| 107 | 0.215 | 0.298 | 0.180 | 0.131 |
| 111 | NC | 0.218 | NC | NC |
| 112 | 0.208 | 0.224 | 0.199 | 0.161 |
| 113 | 0.235 | 0.170 | NC | 0.208 |
| 114 | NC | 0.152 | NC | 0.126 |
| 115 | 0.200 | 0.256 | 0.106 | 0.115 |
| 平均 | 0.23±0.03 | 0.19 ± 0.03 | 0.17±0.03 | 0.15±0.02 |

NC=算出せず

10

20

30

【0433】

アミスルプリドの消化管吸収の速度は不均一であり、Tmaxにおいて一時的に高い薬物濃度をもたらし、血液脳障壁を横断するアミスルプリド浸透率の速度は抗精神病剤の脳占有率として知られているものの中でも独特であるように見えることを本発明者らは発見した。加えて、アミスルプリド異性体が、血漿薬物動態をはるかに上回るような長い脳薬力学の持続時間を有することを本発明者らは発見した。よって、様々な実施態様において、発明者らは、治療効果をもたらす脳占有率を依然として達成しながら、治療剤のCmaxを減少させる速度を有するMR薬物製剤(85:15R:Sアミスルプリド)を提供する。

40

【0434】

加えて、QT間隔延長の測定もまたこの試験で行った。対象には、(R)-アミスルプリドの(S)-アミスルプリドに対する重量による固定比85:15の組成物の単一固形経口用量を、様々な製剤中全組成物量200mg(170mg R-アミスルプリド:30mg S-アミスルプリド)で投与した。具体的には、IR製剤(ロット1Z)、絶食状態で付与される3種の改変された製剤(すなわち、ロット2Z、ロット3Zおよびロット4Zの製剤)、および摂食状態で付与される1種の放出調節製剤(すなわちロット3Z摂食状態の製剤)について、この試験の対象に対するQT間隔測定を行った。

【0435】

この試験の対象に対するQT間隔測定は、投薬後最低25時間の間、Holterモニ

50

ターに記録して連続的な12リードECGにより行った。Holterモニターは、連続的記録を開始する前に対象に付けておいた。Holterモニターは投薬のおよそ2～3時間前に開始し、投薬後継続した。少なくとも3つの投薬前時間点(-45、-30および-15分)、ならびに以下の時間における13の投薬後時間点：投薬後20、45、80、120、160、200、240、280分(±5分間)、ならびに投薬後5.5、6.5、7.5、9、12および24時間(±10分)からの中央ECG実験室による連続的な記録からECGが抽出された。各時間点において、対象は、抽出時間点前の少なくとも10分間および抽出時間点後の5分間の間あおむけになった。中央ECG実験室は、最先端のコンピューター支援によるプロセスおよび統計的プロセスを使用して、連続的記録からECGを抽出した。特定されたECG抽出ウィンドウの間、使用可能な最低心拍数ばらつきおよびノイズを有する記録の期間を同定することによって、10秒のデジタル12-リードECGトレーシングを連続的記録から抽出した。特定された各時間点において、10までのECGの繰り返しを抽出した。これらECG繰り返しからのすべての読取り可能な心周期を、脈拍安定性、心拍数の変化、ノイズ、および他のパラメーターを含む複数の品質測定基準について評価し、高い信頼度ランクおよび低い信頼度ランクに分類した。信頼度の低いすべての脈拍は完全に見直し、合格-不合格基準を使用してECG技術者により手作業で判定した。手作業による見直しにより許容可能であると判明した脈拍は分析に含めた。

10

【0436】

摂食状態で付与されたロット2Z、ロット4Z、ロット3Z、およびロット3Zを用いた処置期間中、14、13、16、および13人の対象、ならびにロット1ZのIR製剤を投与した17人の対象から基準値データをそれぞれ得た。基準値HRおよびQTcFは、健康な成人集団に対して予想の範囲内であり、平均基準値HRは処置の全域で60.2～61.8bpmの間であり、平均基準値QTcFは処置の全域で402.9～414.5msの間であった。心拍数(HR)およびQTcFの測定した基準値は表32に付与されており、表の中でnは対象の数であり、SDは標準偏差であり、SEは標準誤差であり、L90%CIは下側の90%信頼区間であり、U90%CIは上側の90%信頼区間である。

20

【表53】

表32
基準パラメーター

30

| パラメーター | 統計 | ロット2Z | ロット4Z | ロット3Z | ロット3Z 摂食状態 | ロット1Z |
|--------------|----------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| QTcF (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | 平均値(SD) | 411.4(19.83) | 407.5(18.76) | 412.7(19.97) | 402.9(18.81) | 414.5(20.26) |
| | SE | 5.30 | 5.20 | 4.99 | 5.22 | 4.91 |
| | L 90% CI | 402.03 | 398.25 | 403.98 | 393.57 | 405.97 |
| | U 90% CI | 420.80 | 416.79 | 421.48 | 412.16 | 423.12 |
| | 中央値 | 409.5 | 403.5 | 411.0 | 398.1 | 408.6 |
| HR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | 平均値(SD) | 61.8 (6.39) | 61.4 (6.79) | 60.8(7.96) | 60.2(6.57) | 60.9(8.51) |
| | SE | 1.71 | 1.88 | 1.99 | 1.82 | 2.06 |
| | L 90% CI | 58.75 | 58.00 | 57.34 | 56.92 | 57.30 |
| | U 90% CI | 64.80 | 64.71 | 64.32 | 63.41 | 64.51 |
| | 中央値 | 62.0 | 60.2 | 59.3 | 57.6 | 57.7 |

40

【0437】

50

HR に対して観察された値の概要および基準値からの変化、HR が表 3 3 に提示され、QTcF に対して観察された値および基準値からの変化、QTcF が表 3 4 に提示されている。表 3 3 および 3 4 において、SE は標準誤差であり、L 9 0 % C I は下側の 9 0 % 信頼区間であり、U 9 0 % C I は上側の 9 0 % 信頼区間であり、Min は観察された最小値、Max は観察された最大値であり、n は対象の数である。

【 0 4 3 8 】

基準値 HR からの平均変化 (HR) は処置の全域で類似していたが、ロット 3 Z 摂食状態での処置は例外であり、ここでは平均値 HR が投薬直後に増加しており、これは恐らく HR に対する食物消化の作用によるものである。投薬から最初の 2 4 0 分以内に、他の処置に対する平均 HR は - 1 . 6 ~ 3 . 2 b p m の範囲であったが、ロット 3 Z 摂食状態での処置に対する平均 HR は投薬後 2 0 分で 1 0 . 8 b p m に到達した。投薬後 2 8 0 分から 2 4 時間の間、平均 HR はすべての処置の全域で 1 . 9 ~ 1 0 . 9 b p m の範囲であり、処置期間の全域で非常に類似したパターンであった。

10

【 0 4 3 9 】

基準値 QTcF からの平均変化 (QTcF) は、すべての処置に対して投薬後 2 8 0 分の時点で最も大きく、ロット 1 Z (I R 製剤) およびロット 2 Z に対する平均 QTcF はそれぞれ 1 4 . 4 および 1 4 . 1 m s に到達した。

20

30

40

50

【表 5 4 - 1】

表 3 3
 観察された値の概要およびHRの基準値からの変化

| 時間点 | パラメーター | 統計 | ロット2Z (10%) | ロット4Z (15%) | ロット3Z (25%) | ロット3Z 摂食状態 | ロット1Z (IR) | |
|----------------|--------------|-------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--------|
| 基準 値 | HR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 | |
| | | 平均値(SD) | 61.8(6.4) | 61.4(6.8) | 60.8(8.0) | 60.2(6.6) | 60.9(8.5) | |
| | | SE | 1.71 | 1.88 | 1.99 | 1.82 | 2.06 | |
| | | 中央値 | 62 | 60.2 | 59.3 | 57.6 | 57.7 | |
| | | L 90% CI | 58.75 | 58.00 | 57.34 | 56.92 | 57.30 | |
| | | U 90% CI | 64.80 | 64.71 | 64.32 | 63.41 | 64.51 | |
| | | 最小値、最大 値 | 51, 76 | 54, 77 | 51, 76 | 53, 77 | 52, 87 | |
| 投薬 後20 分 | HR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 | |
| | | 平均値(SD) | 61.4(6.0) | 61.6(6.5) | 60.3(7.6) | 71.1(8.5) | 59.4(7.4) | |
| | | SE | 1.60 | 1.81 | 1.90 | 2.36 | 1.80 | |
| | | 中央値 | 61.5 | 60.2 | 59.3 | 70 | 58.5 | |
| | | L 90% CI | 58.60 | 58.35 | 56.93 | 66.91 | 56.23 | |
| | | U 90% CI | 64.28 | 64.81 | 63.58 | 75.31 | 62.53 | |
| | | | 最小値、最大 値 | 52, 74 | 54, 78 | 50, 76 | 59, 87 | 47, 78 |
| | ΔHR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 | |
| | | 平均値(SD) | -0.3(2.9) | 0.2(2.3) | -0.6(3.2) | 10.9(4.4) | -1.5(4.4) | |
| | | SE | 0.79 | 0.63 | 0.81 | 1.23 | 1.07 | |
| | | 中央値 | -0.6 | 0 | -0.1 | 11.9 | -1.1 | |
| | | L 90% CI | -1.72 | -0.90 | -1.98 | 8.75 | -3.39 | |
| U 90% CI | | 1.06 | 1.35 | 0.84 | 13.14 | 0.33 | | |
| | | 最小値、最大 値 | -5, 3 | -5, 4 | -6, 7 | 2, 16 | -10, 6 | |
| 投薬 後45 分 | HR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 | |
| | | 平均値(SD) | 61.3(6.9) | 61.6(7.1) | 60.0(7.1) | 68.2(6.9) | 60.6(7.0) | |
| | | SE | 1.84 | 1.98 | 1.77 | 1.91 | 1.70 | |
| | | 中央値 | 61 | 62.4 | 59.7 | 68.3 | 59.9 | |
| | | L 90% CI | 58.05 | 58.03 | 56.89 | 64.84 | 57.67 | |
| | | U 90% CI | 64.57 | 65.08 | 63.10 | 71.66 | 63.60 | |
| | | | 最小値、最大 値 | 53, 78 | 53, 79 | 49, 77 | 60, 83 | 48, 77 |
| | ΔHR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 | |
| | | 平均値(SD) | -0.5(3.4) | 0.2(4.5) | -0.8(3.2) | 8.1(3.9) | -0.3(4.7) | |
| | | SE | 0.90 | 1.26 | 0.80 | 1.07 | 1.14 | |
| | | 中央値 | -1.4 | 1.4 | -0.9 | 8.2 | 0.7 | |
| | | L 90% CI | -2.05 | -2.04 | -2.24 | 6.18 | -2.27 | |
| U 90% CI | | 1.13 | 2.45 | 0.56 | 9.99 | 1.72 | | |
| | | 最小値、最大 値 | -6, 5 | -13, 4 | -9, 4 | 2, 14 | -10, 8 | |

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 2】

| | | | | | | | |
|----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 投薬後80分 | HR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 60.5(7.1) | 59.8(6.0) | 59.6(8.7) | 66.7(6.9) | 59.7(7.6) |
| | | SE | 1.90 | 1.67 | 2.17 | 1.91 | 1.83 |
| | | 中央値 | 59.4 | 59.8 | 59 | 66.3 | 55.9 |
| | | L 90% CI | 57.10 | 56.84 | 55.80 | 63.31 | 56.47 |
| | | U 90% CI | 63.85 | 62.80 | 63.40 | 70.11 | 62.86 |
| | 最小値、最大値 | 49, 75 | 52, 74 | 45, 77 | 59, 84 | 50, 77 | |
| | ΔHR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | -1.3(2.9) | -1.5(4.2) | -1.2(3.9) | 6.5(3.9) | -1.2(4.9) |
| | | SE | 0.77 | 1.15 | 0.97 | 1.07 | 1.19 |
| | | 中央値 | -2.2 | -0.4 | -1.6 | 6.8 | -0.1 |
| L 90% CI | | -2.65 | -3.59 | -2.93 | 4.64 | -3.33 | |
| U 90% CI | | 0.06 | 0.52 | 0.47 | 8.45 | 0.85 | |
| 最小値、最大値 | -6, 4 | -12, 3 | -6, 6 | -1, 15 | -14, 7 | | |
| 投薬後120分 | HR (bpm) | n | 13 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 62.3(8.4) | 62.7(7.0) | 59.6(8.2) | 65.4(6.4) | 60.9(8.4) |
| | | SE | 2.34 | 1.93 | 2.06 | 1.77 | 2.03 |
| | | 中央値 | 62 | 61.9 | 58.4 | 64 | 58.8 |
| | | L 90% CI | 58.10 | 59.29 | 55.94 | 62.23 | 57.38 |
| | | U 90% CI | 66.45 | 66.18 | 63.16 | 68.53 | 64.47 |
| | 最小値、最大値 | 51, 79 | 54, 79 | 46, 77 | 58, 81 | 46, 78 | |
| | ΔHR (bpm) | n | 13 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 0.6(4.2) | 1.4(4.7) | -1.3(5.3) | 5.2(4.5) | 0.0(4.8) |
| | | SE | 1.16 | 1.29 | 1.32 | 1.25 | 1.16 |
| | | 中央値 | 2.2 | 2.7 | -0.5 | 6.2 | 0.6 |
| L 90% CI | | -1.48 | -0.92 | -3.60 | 2.98 | -2.00 | |
| U 90% CI | | 2.64 | 3.69 | 1.04 | 7.45 | 2.04 | |
| 最小値、最大値 | -8, 6 | -13, 5 | -11, 7 | -3, 13 | -9, 8 | | |
| 投薬後160分 | HR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 63.3(7.6) | 62.5(8.0) | 61.2(8.4) | 64.9(6.6) | 59.9(7.2) |
| | | SE | 2.03 | 2.21 | 2.09 | 1.82 | 1.75 |
| | | 中央値 | 63.4 | 62.1 | 59.2 | 65 | 58.8 |
| | | L 90% CI | 59.69 | 58.56 | 57.53 | 61.63 | 56.85 |
| | | U 90% CI | 66.88 | 66.43 | 64.86 | 68.12 | 62.96 |
| | 最小値、最大値 | 52, 78 | 53, 82 | 52, 77 | 55, 81 | 49, 78 | |
| | ΔHR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 1.5(2.9) | 1.1(3.3) | 0.4(4.0) | 4.7(4.8) | -1.0(5.5) |
| | | SE | 0.79 | 0.93 | 1.01 | 1.33 | 1.34 |
| | | 中央値 | 2 | 0.4 | 1.1 | 5.8 | -0.1 |
| L 90% CI | | 0.12 | -0.51 | -1.40 | 2.33 | -3.35 | |
| U 90% CI | | 2.91 | 2.80 | 2.13 | 7.09 | 1.35 | |
| 最小値、最大値 | -3, 9 | -5, 7 | -8, 8 | -4, 12 | -12, 9 | | |

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 3】

| | | | | | | | |
|----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 投薬後200分 | HR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 63.9(6.4) | 62.6(7.0) | 60.7(7.3) | 64.8(7.2) | 61.9(8.3) |
| | | SE | 1.70 | 1.95 | 1.83 | 2.00 | 2.00 |
| | | 中央値 | 64.3 | 62.8 | 59.5 | 64 | 61.8 |
| | | L 90% CI | 60.88 | 59.15 | 57.50 | 61.27 | 58.43 |
| | | U 90% CI | 66.89 | 66.11 | 63.93 | 68.39 | 65.41 |
| | 最小値、最大値 | 53, 74 | 54, 79 | 52, 74 | 56, 82 | 46, 80 | |
| | ΔHR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 2.1(2.8) | 1.3(1.8) | -0.1(4.2) | 4.7(4.8) | 1.0(5.5) |
| | | SE | 0.76 | 0.50 | 1.05 | 1.32 | 1.34 |
| | | 中央値 | 2.3 | 1.4 | 1.1 | 5.1 | 2.5 |
| L 90% CI | | 0.77 | 0.38 | -1.95 | 2.32 | -1.33 | |
| U 90% CI | | 3.45 | 2.17 | 1.72 | 7.02 | 3.36 | |
| 最小値、最大値 | -3, 8 | -1, 4 | -7, 9 | -1, 16 | -10, 10 | | |
| 投薬後240分 | HR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 64.5(8.1) | 64.5(7.6) | 61.0(8.2) | 64.3(7.4) | 62.2(9.4) |
| | | SE | 2.17 | 2.10 | 2.06 | 2.04 | 2.28 |
| | | 中央値 | 62.3 | 63.9 | 59.4 | 63.5 | 60 |
| | | L 90% CI | 60.66 | 60.77 | 57.39 | 60.65 | 58.21 |
| | | U 90% CI | 68.34 | 68.27 | 64.61 | 67.93 | 66.16 |
| | 最小値、最大値 | 53, 83 | 55, 84 | 47, 77 | 55, 83 | 46, 82 | |
| | ΔHR (bpm) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 2.7 (4.4) | 3.2 (3.7) | 0.2 (4.3) | 4.1 (3.7) | 1.3 (5.8) |
| | | SE | 1.18 | 1.04 | 1.09 | 1.03 | 1.41 |
| | | 中央値 | 2.4 | 3.3 | 1.3 | 4 | 1.6 |
| L 90% CI | | 0.64 | 1.31 | -1.74 | 2.29 | -1.18 | |
| U 90% CI | | 4.82 | 5.01 | 2.07 | 5.96 | 3.74 | |
| 最小値、最大値 | -5, 12 | -5, 8 | -7, 7 | -1, 12 | -8, 14 | | |
| 投薬後280分 | HR (bpm) | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 71.1(9.3) | 71.2(8.1) | 70.6(9.7) | 66.4(7.0) | 69.4(9.9) |
| | | SE | 2.50 | 2.25 | 2.50 | 1.95 | 2.41 |
| | | 中央値 | 69.8 | 70.4 | 68.3 | 68.5 | 70.3 |
| | | L 90% CI | 66.70 | 67.15 | 66.19 | 62.91 | 65.17 |
| | | U 90% CI | 75.54 | 75.16 | 74.99 | 69.85 | 73.59 |
| | 最小値、最大値 | 53, 88 | 56, 84 | 58, 91 | 55, 79 | 50, 86 | |
| | ΔHR (bpm) | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 9.3 (5.9) | 9.8 (4.9) | 9.2 (7.4) | 6.2 (5.6) | 8.5 (7.4) |
| | | SE | 1.57 | 1.35 | 1.92 | 1.56 | 1.80 |
| | | 中央値 | 9.9 | 10.2 | 9.5 | 5.2 | 9.5 |
| L 90% CI | | 6.57 | 7.39 | 5.80 | 3.44 | 5.32 | |
| U 90% CI | | 12.13 | 12.22 | 12.56 | 8.99 | 11.62 | |
| 最小値、最大値 | -3, 18 | 2, 18 | -2, 21 | -2, 16 | -4, 19 | | |

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 4】

| | | | | | | | |
|----------|--------------|----------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 投薬後5.5時間 | HR (bpm) | n | 13 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 71.1(6.9) | 72.1(8.0) | 68.7(9.8) | 69.5(7.4) | 69.5(8.3) |
| | | SE | 1.91 | 2.22 | 2.44 | 2.05 | 2.02 |
| | | 中央値 | 68.4 | 71.2 | 68.8 | 68.7 | 70.8 |
| | | L 90% CI | 67.73 | 68.20 | 64.44 | 65.81 | 65.94 |
| | | U 90% CI | 74.53 | 76.10 | 72.99 | 73.11 | 73.01 |
| | | 最小値、最大値 | 63, 84 | 56, 84 | 53, 84 | 60, 85 | 55, 85 |
| | n | 13 | 13 | 16 | 13 | 17 | |
| | ΔHR (bpm) | 平均値(SD) | 9.2 (4.8) | 10.8 (6.0) | 7.9 (6.7) | 9.3 (6.1) | 8.6 (7.2) |
| | | SE | 1.34 | 1.67 | 1.68 | 1.69 | 1.75 |
| | | 中央値 | 8.9 | 11 | 6.5 | 5.9 | 8.5 |
| | | L 90% CI | 6.84 | 7.82 | 4.94 | 6.28 | 5.51 |
| | | U 90% CI | 11.61 | 13.77 | 10.82 | 12.31 | 11.62 |
| | | 最小値、最大値 | 4, 21 | -0, 24 | -1, 23 | 2, 21 | -10, 21 |
| n | | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 | |
| 投薬後6.5時間 | HR (bpm) | 平均値(SD) | 72.0(8.4) | 72.1(10.1) | 70.9(9.2) | 70.6(8.1) | 70.6(8.7) |
| | | SE | 2.25 | 2.80 | 2.36 | 2.24 | 2.12 |
| | | 中央値 | 72.4 | 68.9 | 70 | 71.4 | 71.2 |
| | | L 90% CI | 68.03 | 67.15 | 66.72 | 66.58 | 66.87 |
| | | U 90% CI | 76.00 | 77.11 | 75.04 | 74.56 | 74.26 |
| | | 最小値、最大値 | 59, 89 | 59, 89 | 53, 85 | 59, 90 | 54, 88 |
| | | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| | ΔHR (bpm) | 平均値(SD) | 10.2(3.8) | 10.8 (6.6) | 9.5 (6.1) | 10.4(5.9) | 9.7(7.1) |
| | | SE | 1.03 | 1.82 | 1.57 | 1.63 | 1.72 |
| | | 中央値 | 9.6 | 8.3 | 9.3 | 9.3 | 11.6 |
| | | L 90% CI | 8.43 | 7.52 | 6.72 | 7.50 | 6.65 |
| | | U 90% CI | 12.06 | 14.03 | 12.23 | 13.32 | 12.66 |
| | | 最小値、最大値 | 6, 19 | 4, 26 | 2, 23 | 2, 20 | -6, 20 |
| | | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| 投薬後7.5時間 | HR (bpm) | 平均値(SD) | 70.0(10.1) | 70.9(10.7) | 66.9(9.6) | 66.3(8.8) | 68.2(9.9) |
| | | SE | 2.69 | 2.96 | 2.40 | 2.44 | 2.41 |
| | | 中央値 | 67.8 | 70.5 | 64.7 | 66 | 67.8 |
| | | L 90% CI | 65.22 | 65.67 | 62.67 | 61.94 | 63.98 |
| | | U 90% CI | 74.73 | 76.23 | 71.09 | 70.63 | 72.41 |
| | | 最小値、最大値 | 55, 92 | 57, 87 | 53, 86 | 57, 87 | 50, 89 |
| | | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | ΔHR (bpm) | 平均値(SD) | 8.2(6.1) | 9.6(6.0) | 6.1(6.7) | 6.1(6.5) | 7.3(6.5) |
| | | SE | 1.62 | 1.66 | 1.67 | 1.81 | 1.57 |
| | | 中央値 | 7.6 | 8.8 | 3.7 | 4.3 | 8.4 |
| | | L 90% CI | 5.33 | 6.64 | 3.12 | 2.90 | 4.55 |
| | | U 90% CI | 11.07 | 12.55 | 8.98 | 9.34 | 10.02 |
| | | 最小値、最大値 | -1, 19 | 3, 23 | -4, 21 | -4, 16 | -7, 17 |
| | | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 5】

| | | | | | | | |
|---------|-----------|----------|-----------|-----------|------------|-----------|------------|
| 投薬後9時間 | HR (bpm) | 平均値(SD) | 66.9(8.4) | 66.6(8.7) | 63.2(10.2) | 62.2(7.5) | 65.0(10.1) |
| | | SE | 2.25 | 2.40 | 2.54 | 2.07 | 2.45 |
| | | 中央値 | 66.1 | 64.3 | 60.4 | 61.8 | 63.5 |
| | | L 90% CI | 62.93 | 62.34 | 58.77 | 58.49 | 60.71 |
| | | U 90% CI | 70.88 | 70.90 | 67.68 | 65.88 | 69.26 |
| | | 最小値、最大値 | 55, 84 | 58, 85 | 51, 86 | 52, 81 | 48, 88 |
| | | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | ΔHR (bpm) | 平均値(SD) | 5.1(4.4) | 5.3(4.4) | 2.4(7.1) | 2.0(4.0) | 4.1(6.2) |
| | | SE | 1.16 | 1.23 | 1.78 | 1.11 | 1.50 |
| | | 中央値 | 4.4 | 3.6 | 1.4 | 3.1 | 3.4 |
| | | L 90% CI | 3.07 | 3.07 | -0.73 | 0.04 | 1.46 |
| | | U 90% CI | 7.19 | 7.46 | 5.52 | 4.00 | 6.70 |
| | | 最小値、最大値 | -1, 13 | -1, 16 | -10, 15 | -3, 10 | -7, 13 |
| | | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| 投薬12後時間 | HR (bpm) | 平均値(SD) | 69.3(8.0) | 69.7(9.5) | 66.9(8.2) | 68.1(7.0) | 67.0(9.7) |
| | | SE | 2.13 | 2.65 | 2.12 | 1.95 | 2.36 |
| | | 中央値 | 67.9 | 69 | 66.7 | 67.4 | 68.2 |
| | | L 90% CI | 65.56 | 65.01 | 63.21 | 64.67 | 62.92 |
| | | U 90% CI | 73.13 | 74.45 | 70.69 | 71.62 | 71.14 |
| | | 最小値、最大値 | 58, 85 | 55, 84 | 55, 80 | 59, 80 | 51, 92 |
| | | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| | ΔHR (bpm) | 平均値(SD) | 7.6(3.7) | 8.4(5.4) | 6.5(4.9) | 8.0(4.0) | 6.1(5.0) |
| | | SE | 1.00 | 1.51 | 1.27 | 1.10 | 1.22 |
| | | 中央値 | 7.7 | 8.4 | 6.7 | 8.5 | 5.5 |
| | | L 90% CI | 5.81 | 5.68 | 4.24 | 6.02 | 3.99 |
| | | U 90% CI | 9.34 | 11.07 | 8.72 | 9.94 | 8.26 |
| | | 最小値、最大値 | 1, 14 | 1, 18 | -3, 18 | 2, 15 | -3, 15 |
| | | n | 11 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| 投薬後24時間 | HR (bpm) | 平均値(SD) | 67.0(8.6) | 68.5(9.0) | 65.2(6.8) | 67.3(7.2) | 66.9(10.6) |
| | | SE | 2.60 | 2.50 | 1.70 | 2.00 | 2.56 |
| | | 中央値 | 65.7 | 69.1 | 63.8 | 66.1 | 65.1 |
| | | L 90% CI | 62.26 | 64.03 | 62.26 | 63.75 | 62.38 |
| | | U 90% CI | 71.68 | 72.96 | 68.21 | 70.89 | 71.33 |
| | | 最小値、最大値 | 59, 83 | 52, 91 | 54, 80 | 58, 85 | 49, 91 |
| | | n | 11 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | ΔHR (bpm) | 平均値(SD) | 4.4(5.6) | 7.1(5.8) | 4.4(6.0) | 7.2(5.4) | 6.0(7.9) |
| | | SE | 1.67 | 1.60 | 1.50 | 1.49 | 1.92 |
| | | 中央値 | 4.6 | 5.1 | 4.1 | 7.4 | 6.5 |
| | | L 90% CI | 1.36 | 4.2 | 1.78 | 4.49 | 2.60 |
| | | U 90% CI | 7.43 | 10.00 | 7.03 | 9.82 | 9.30 |
| | | 最小値、最大値 | -4, 14 | -1, 17 | -6, 14 | -4, 17 | -12, 18 |
| | | | | | | | |

10

20

30

40

50

【表 5 5 - 1】

表 3 4
 観察された値の概要およびQTcFの基準値からの変化

| 時間点 | パラメーター | 統計 | ロット2Z (10%) | ロット4Z (15%) | ロット3Z (25%) | ロット3Z 摂食状態 | ロット1Z (IR) |
|---------|---------------|----------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| 基準値 | QTcF (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 411.4(19.8) | 407.5(18.8) | 412.7(20.0) | 402.9(18.8) | 414.5(20.3) |
| | | SE | 5.30 | 5.20 | 4.99 | 5.22 | 4.91 |
| | | 中央値 | 409.5 | 403.5 | 411 | 398.1 | 408.6 |
| | | L 90% CI | 402.03 | 398.25 | 403.98 | 393.57 | 405.97 |
| | | U 90% CI | 420.80 | 416.79 | 421.48 | 412.16 | 423.12 |
| | | 最小値、最大値 | 380, 447 | 381, 445 | 375, 444 | 381, 443 | 381, 448 |
| 投薬後20分 | QTcF (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 413.1 (20.4) | 406.3 (19.9) | 411.3 (22.2) | 401.9 (18.2) | 414.0 (21.7) |
| | | SE | 5.44 | 5.52 | 5.55 | 5.04 | 5.25 |
| | | 中央値 | 410.6 | 402.1 | 409.8 | 397.7 | 405.7 |
| | | L 90% CI | 403.44 | 396.47 | 401.56 | 392.94 | 404.78 |
| | | U 90% CI | 422.70 | 416.13 | 421.03 | 410.92 | 423.12 |
| | | 最小値、最大値 | 381, 452 | 377, 447 | 378, 453 | 382, 446 | 382, 450 |
| | ΔQTcF (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 1.7 (5.0) | -1.2 (2.9) | -1.4 (5.8) | -0.9 (4.3) | -0.6 (3.7) |
| | | SE | 1.33 | 0.79 | 1.44 | 1.20 | 0.90 |
| | | 中央値 | 1 | -1.3 | -0.1 | -0.4 | -0.9 |
| | | L 90% CI | -0.71 | -2.63 | -3.97 | -3.08 | -2.16 |
| | | U 90% CI | 4.02 | 0.19 | 1.09 | 1.21 | 0.98 |
| 投薬後45分 | QTcF (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 412.7 (18.9) | 407.0 (19.9) | 412.7 (21.2) | 399.7 (19.2) | 416.0 (19.1) |
| | | SE | 5.06 | 5.51 | 5.31 | 5.32 | 4.63 |
| | | 中央値 | 412.9 | 400.5 | 409.8 | 395.2 | 414.2 |
| | | L 90% CI | 403.73 | 397.16 | 403.36 | 390.21 | 407.95 |
| | | U 90% CI | 421.66 | 416.80 | 421.98 | 409.18 | 424.11 |
| | | 最小値、最大値 | 384, 445 | 375, 451 | 381, 449 | 374, 443 | 378, 454 |
| | ΔQTcF (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 1.3 (4.1) | -0.5 (3.4) | -0.1 (3.9) | -3.2 (3.6) | 1.5 (4.7) |
| | | SE | 1.10 | 0.95 | 0.98 | 0.99 | 1.14 |
| | | 中央値 | 0.2 | -1.3 | -1.5 | -2.9 | 2.9 |
| | | L 90% CI | -0.67 | -2.23 | -1.79 | -4.93 | -0.49 |
| | | U 90% CI | 3.24 | 1.16 | 1.67 | -1.41 | 3.47 |
| 最小値、最大値 | -5, 9 | -6, 5 | -5, 8 | -10, 4 | -9, 8 | | |

10

20

30

40

50

【表 5 5 - 2】

| | | | | | | | |
|-----------------|------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 投薬 後80 分 | Q'Tel ² (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 415.5(20.1) | 409.4(20.0) | 414.9(21.6) | 396.9(19.2) | 420.1(21.4) |
| | | SE | 5.38 | 5.55 | 5.41 | 5.32 | 5.20 |
| | | 中央値 | 414.1 | 404.6 | 413.6 | 395.9 | 417.9 |
| | | L 90% CI | 405.95 | 399.48 | 405.45 | 387.38 | 410.98 |
| | | U 90% CI | 425.01 | 419.25 | 424.43 | 406.34 | 429.13 |
| | | 最小値、最大 値 | 385, 447 | 380, 454 | 384, 453 | 372, 443 | 381, 456 |
| | Δ Q'Tel ² (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 4.1 (4.1) | 1.8 (3.0) | 2.2 (4.6) | -6.0 (5.6) | 5.5 (4.1) |
| | | SE | 1.10 | 0.84 | 1.16 | 1.55 | 1.00 |
| | | 中央値 | 4.8 | 1.1 | 1.7 | -5.6 | 5.4 |
| | | L 90% CI | 2.11 | 0.35 | 0.18 | -8.76 | 3.76 |
| | | U 90% CI | 6.02 | 3.34 | 4.24 | -3.24 | 7.26 |
| 最小値、最大 値 | | -2, 13 | -2, 9 | -5, 12 | -17, 0 | -1, 13 | |
| 投薬 後120 分 | Q'Tel ² (ms) | n | 13 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 416.0 (22.9) | 408.9 (19.1) | 414.2 (21.7) | 397.2 (19.1) | 421.7 (21.4) |
| | | SE | 6.36 | 5.30 | 5.42 | 5.28 | 5.18 |
| | | 中央値 | 416.1 | 402.9 | 412.6 | 389.7 | 431 |
| | | L 90% CI | 404.68 | 399.48 | 404.64 | 387.78 | 412.62 |
| | | U 90% CI | 427.34 | 418.38 | 423.66 | 406.61 | 430.72 |
| | | 最小値、最大 値 | 385, 454 | 379, 450 | 382, 450 | 375, 444 | 380, 457 |
| | Δ Q'Tel ² (ms) | n | 13 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 5.9 (6.6) | 1.4 (4.1) | 1.4 (4.1) | -5.7 (5.2) | 7.1 (8.1) |
| | | SE | 1.84 | 1.14 | 1.02 | 1.44 | 1.96 |
| | | 中央値 | 3.3 | 0 | 1.2 | -4.6 | 6.3 |
| | | L 90% CI | 2.66 | -0.62 | -0.37 | -8.24 | 3.71 |
| | | U 90% CI | 9.23 | 3.43 | 3.21 | -3.11 | 10.54 |
| 最小値、最大 値 | | -1, 21 | -6, 7 | -5, 11 | -16, 4 | -4, 33 | |

10

20

30

40

50

【表 5 5 - 3】

| | | | | | | | |
|-----------------|------------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 投薬 後160 分 | Q'Tel ¹ (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 420.3 (23.4) | 408.3 (17.8) | 417.9 (24.0) | 396.7 (18.5) | 425.2 (21.8) |
| | | SE | 6.24 | 4.95 | 6.00 | 5.13 | 5.28 |
| | | 中央値 | 416.3 | 404.1 | 418.9 | 389.8 | 427.6 |
| | | L 90% CI | 409.20 | 399.48 | 407.40 | 387.55 | 416.03 |
| | | U 90% CI | 431.30 | 417.12 | 428.45 | 405.85 | 434.45 |
| | | 最小値、最大値 | 386, 458 | 378, 441 | 382, 456 | 376, 439 | 383, 464 |
| | Δ Q'Tel ¹ (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 8.8 (8.6) | 0.8 (4.6) | 5.2 (5.9) | -6.2 (4.8) | 10.7 (12.3) |
| | | SE | 2.29 | 1.27 | 1.48 | 1.34 | 2.97 |
| | | 中央値 | 6.3 | 0.6 | 4.8 | -5.7 | 7.6 |
| | | L 90% CI | 4.78 | -1.49 | 2.61 | -8.55 | 5.51 |
| | | U 90% CI | 12.90 | 3.04 | 7.78 | -3.78 | 15.89 |
| 最小値、最大値 | | -2, 27 | -8, 8 | -6, 18 | -17, 2 | -6, 38 | |
| 投薬 後200 分 | Q'Tel ¹ (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 423.9 (24.1) | 411.8 (21.8) | 421.3 (25.1) | 398.5 (18.4) | 425.4 (22.1) |
| | | SE | 6.44 | 6.05 | 6.27 | 5.10 | 5.35 |
| | | 中央値 | 423 | 409.9 | 421.4 | 389.9 | 421.8 |
| | | L 90% CI | 412.48 | 401.02 | 410.35 | 389.39 | 416.04 |
| | | U 90% CI | 435.28 | 422.60 | 432.33 | 407.56 | 434.72 |
| | | 最小値、最大値 | 386, 476 | 378, 458 | 387, 474 | 379, 441 | 384, 469 |
| | Δ Q'Tel ¹ (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 12.5 (11.3) | 4.3 (7.2) | 8.6 (8.8) | -4.4 (5.9) | 10.8 (9.2) |
| | | SE | 3.02 | 1.99 | 2.19 | 1.63 | 2.24 |
| | | 中央値 | 7.6 | 3.1 | 7.8 | -2.9 | 9.1 |
| | | L 90% CI | 7.12 | 0.74 | 4.77 | -7.30 | 6.93 |
| | | U 90% CI | 17.82 | 7.84 | 12.45 | -1.48 | 14.74 |
| 最小値、最大値 | | -2, 34 | -4, 22 | -5, 36 | -18, 4 | -3, 37 | |

10

20

30

40

50

【表 5 5 - 4】

| | | | | | | | |
|-----------------|-----------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 投薬 後240 分 | QTel ² (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 421.5 (23.3) | 413.2 (24.1) | 418.6 (22.5) | 399.6 (19.6) | 423.3 (20.1) |
| | | SE | 6.21 | 6.68 | 5.63 | 5.44 | 4.86 |
| | | 中央値 | 418 | 407.1 | 418.1 | 396.9 | 424.6 |
| | | L 90% CI | 410.45 | 401.25 | 408.75 | 389.89 | 414.79 |
| | | U 90% CI | 432.46 | 425.06 | 428.48 | 409.27 | 431.77 |
| | | 最小値、最大値 | 390, 475 | 377, 462 | 389, 462 | 375, 444 | 384, 456 |
| | Δ QTel ² (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 10.0 (7.4) | 5.6 (11.1) | 5.9 (6.2) | -3.3 (5.5) | 8.7 (7.9) |
| | | SE | 1.97 | 3.08 | 1.54 | 1.54 | 1.92 |
| | | 中央値 | 7.9 | 5.5 | 4.5 | -1.7 | 8.5 |
| | | L 90% CI | 6.57 | (0.14) | (3.19) | -6.02 | 5.38 |
| | | U 90% CI | 13.53 | 11.13 | 8.58 | -0.54 | 12.09 |
| 最小値、最大値 | | 0, 28 | -6, 35 | -0, 25 | -15, 4 | -5, 25 | |
| 投薬 後280 分 | QTel ² (ms) | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 425.4 (23.5) | 415.1 (21.5) | 423.2 (26.6) | 404.2 (20.7) | 429.0 (23.9) |
| | | SE | 6.28 | 5.96 | 6.87 | 5.75 | 5.80 |
| | | 中央値 | 424.2 | 406.1 | 419.7 | 398.6 | 428 |
| | | L 90% CI | 414.27 | 404.49 | 411.10 | 393.94 | 418.88 |
| | | U 90% CI | 436.50 | 425.74 | 435.29 | 414.45 | 439.13 |
| | | 最小値、最大値 | 390, 479 | 383, 453 | 389, 481 | 378, 454 | 387, 470 |
| | Δ QTel ² (ms) | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 14.0 (10.6) | 7.6 (11.9) | 10.9 (11.2) | 1.3 (8.8) | 14.5 (10.4) |
| | | SE | 2.85 | 3.31 | 2.89 | 2.44 | 2.53 |
| | | 中央値 | 13 | 4.4 | 11.2 | 2.7 | 15.1 |
| | | L 90% CI | 8.93 | 1.70 | 5.78 | -3.01 | 10.05 |
| | | U 90% CI | 19.01 | 13.49 | 15.97 | 5.67 | 18.87 |
| 最小値、最大値 | | -6, 32 | -12, 30 | -7, 43 | -15, 15 | -7, 35 | |

10

20

30

40

50

【表 5 5 - 5】

| | | | | | | | |
|------------------|-----------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 投薬 後5.5 時間 | QTel ² (ms) | n | 13 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 420.4 (22.1) | 408.3 (18.2) | 416.1 (28.2) | 403.7 (17.8) | 420.8 (25.2) |
| | | SE | 6.12 | 5.06 | 7.04 | 4.94 | 6.11 |
| | | 中央値 | 417.1 | 405.8 | 409.1 | 396.1 | 419 |
| | | L 90% CI | 409.53 | 399.30 | 403.77 | 394.88 | 410.10 |
| | | U 90% CI | 431.34 | 417.34 | 428.45 | 412.49 | 431.43 |
| | | 最小値、最大値 | 385, 475 | 377, 439 | 377, 478 | 385, 444 | 380, 467 |
| | Δ QTel ² (ms) | n | 13 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 6.6 (10.2) | 0.8 (11.1) | 3.4 (13.0) | 0.8 (7.5) | 6.2 (10.2) |
| | | SE | 2.83 | 3.07 | 3.24 | 2.09 | 2.46 |
| | | 中央値 | 8.2 | 4.2 | 1.6 | 3.3 | 4.3 |
| | | L 90% CI | 1.58 | -4.67 | -2.30 | -2.90 | 1.92 |
| | | U 90% CI | 11.66 | 6.26 | 9.07 | 4.54 | 10.52 |
| 最小値、最大値 | | -9, 27 | -26, 13 | -18, 40 | -12, 10 | -15, 24 | |
| 投薬 後6.5 時間 | QTel ² (ms) | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 414.1 (24.2) | 405.2 (16.8) | 414.9 (25.3) | 403.2 (19.4) | 415.0 (21.7) |
| | | SE | 6.46 | 4.66 | 6.52 | 5.38 | 5.27 |
| | | 中央値 | 411.1 | 403.3 | 407.6 | 398.5 | 413.8 |
| | | L 90% CI | 402.65 | 396.93 | 403.37 | 393.65 | 405.79 |
| | | U 90% CI | 425.53 | 413.53 | 426.36 | 412.82 | 424.18 |
| | | 最小値、最大値 | 379, 469 | 379, 428 | 383, 473 | 384, 454 | 380, 452 |
| | Δ QTel ² (ms) | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 2.7 (8.5) | -2.3 (7.1) | 2.5 (10.3) | 0.4 (6.9) | 0.4 (6.5) |
| | | SE | 2.27 | 1.97 | 2.66 | 1.90 | 1.57 |
| | | 中央値 | 0.5 | -2.3 | -1 | -2 | -1.1 |
| | | L 90% CI | -1.35 | -5.79 | -2.15 | -3.03 | -2.30 |
| | | U 90% CI | 6.70 | 1.21 | 7.24 | 3.76 | 3.18 |
| 最小値、最大値 | | -8, 22 | -17, 6 | -8, 36 | -9, 12 | -11, 12 | |

10

20

30

40

50

【表 5 5 - 6】

| | | | | | | | |
|------------------|------------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 投薬 後7.5 時間 | Q'Tel ² (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 410.1 (21.7) | 403.3 (15.9) | 410.0 (21.7) | 399.3 (18.5) | 412.9 (20.5) |
| | | SE | 5.80 | 4.42 | 5.42 | 5.13 | 4.98 |
| | | 中央値 | 408.5 | 402.5 | 405.8 | 396 | 409.1 |
| | | L 90% CI | 399.79 | 395.43 | 400.49 | 390.14 | 404.22 |
| | | U 90% CI | 420.32 | 411.18 | 419.49 | 408.44 | 421.61 |
| | | 最小値、最大値 | 372, 448 | 376, 425 | 376, 449 | 379, 442 | 380, 455 |
| | Δ Q'Tel ² (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | -1.4 (8.4) | -4.2 (9.1) | -2.7 (6.8) | -3.6 (6.6) | -1.6 (8.4) |
| | | SE | 2.26 | 2.51 | 1.69 | 1.83 | 2.04 |
| | | 中央値 | -1.5 | -4.2 | -3.1 | -3.5 | -1.5 |
| | | L 90% CI | -5.36 | -8.70 | -5.70 | -6.85 | -5.19 |
| | | U 90% CI | 2.64 | 0.26 | 0.23 | -0.31 | 1.93 |
| 投薬 後9時 間 | Q'Tel ² (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 412.0 (23.5) | 406.6 (17.5) | 410.9 (21.3) | 400.8 (18.2) | 413.8 (20.4) |
| | | SE | 6.28 | 4.86 | 5.32 | 5.04 | 4.95 |
| | | 中央値 | 406 | 405.1 | 410.3 | 392.8 | 418.7 |
| | | L 90% CI | 400.83 | 397.98 | 401.56 | 391.85 | 405.11 |
| | | U 90% CI | 423.08 | 415.30 | 420.22 | 409.80 | 422.41 |
| | | 最小値、最大値 | 380, 469 | 378, 437 | 379, 449 | 381, 437 | 380, 455 |
| | Δ Q'Tel ² (ms) | n | 14 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 0.5 (10.2) | -0.9 (8.5) | -1.8 (5.8) | -2.0 (5.7) | -0.8 (5.6) |
| | | SE | 2.72 | 2.36 | 1.45 | 1.59 | 1.36 |
| | | 中央値 | -0.3 | 0.7 | -1.5 | -2.8 | -1 |
| | | L 90% CI | -4.27 | -5.09 | -4.38 | -4.87 | -3.15 |
| | | U 90% CI | 5.36 | 3.34 | 0.69 | 0.80 | 1.59 |
| 最小値、最大値 | -14, 28 | -18, 14 | -14, 9 | -11, 6 | -11, 11 | | |

10

20

30

40

50

【表 5 5 - 7】

| | | | | | | | |
|-----------------|----------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 投薬 後12 時間 | QTcf (ms) | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 411.6 (22.0) | 410.9 (22.3) | 411.1 (20.3) | 400.7 (18.7) | 412.5 (19.5) |
| | | SE | 5.87 | 6.19 | 5.25 | 5.19 | 4.73 |
| | | 中央値 | 410.9 | 407.1 | 413.5 | 401.9 | 414.3 |
| | | L 90% CI | 401.20 | 399.89 | 401.89 | 391.44 | 404.19 |
| | | U 90% CI | 421.99 | 421.97 | 420.38 | 409.93 | 420.71 |
| | | 最小値、最大値 | 376, 459 | 379, 460 | 380, 448 | 376, 443 | 375, 445 |
| | Δ QTcf (ms) | n | 14 | 13 | 15 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 0.2 (8.8) | 3.4 (8.3) | -2.5 (6.3) | -2.2 (8.1) | -2.1 (7.2) |
| | | SE | 2.34 | 2.30 | 1.64 | 2.25 | 1.75 |
| | | 中央値 | -2.1 | 1.4 | -3 | -2.3 | -2.2 |
| | | L 90% CI | -3.96 | -0.68 | -5.34 | -6.18 | -5.15 |
| | | U 90% CI | 4.33 | 7.50 | 0.43 | 1.83 | 0.97 |
| 最小値、最大値 | -10, 18 | -12, 21 | -12, 8 | -16, 16 | -14, 10 | | |
| 投薬 後24 時間 | QTcf (ms) | n | 11 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | 406.1 (21.5) | 403.9 (18.3) | 408.1 (22.5) | 398.0 (17.0) | 407.8 (20.6) |
| | | SE | 6.49 | 5.08 | 5.62 | 4.72 | 5.00 |
| | | 中央値 | 406.8 | 403 | 403.5 | 392.2 | 399.4 |
| | | L 90% CI | 394.31 | 394.86 | 398.29 | 389.55 | 399.10 |
| | | U 90% CI | 417.82 | 412.96 | 417.98 | 406.40 | 416.57 |
| | | 最小値、最大値 | 377, 442 | 378, 436 | 378, 455 | 376, 434 | 378, 447 |
| | Δ QTcf (ms) | n | 11 | 13 | 16 | 13 | 17 |
| | | 平均値(SD) | -3.3 (7.8) | -3.6 (3.3) | -4.6 (10.1) | -4.9 (5.5) | -6.7 (7.8) |
| | | SE | 2.35 | 0.91 | 2.52 | 1.52 | 1.89 |
| | | 中央値 | -5.7 | -2.9 | -5.2 | -6.5 | -6.9 |
| | | L 90% CI | -7.59 | -5.23 | -9.01 | -7.60 | -10.01 |
| | | U 90% CI | 0.94 | -1.99 | -0.17 | -2.17 | -3.41 |
| 最小値、最大値 | -12, 17 | -9, 2 | -30, 13 | -13, 6 | -25, 6 | | |

10

20

30

40

50

【0 4 4 0】

交差結合試験を使用して、アミスルプリド（エナンチオマーおよび全体）の基準値 QTcf および基準値心拍数からの変化（QTcf および HR）に対する作用を、各公称の投薬後時間点（「時間点による分析」）における線形混合効果モデルに基づき評価した。濃度 - QTcf 分析（主要な分析）において、完全なモデルは、QTcf を従属変数として、R - および S - および全アミスルプリドのエナンチオマーの時間合致させた血漿濃度を説明変数として、中心基準値 QTcf（すなわち、すべての対象に対する集団平均基準値 QTcf を差し引いた個々の対象に対する基準値 QTcf）を追加の共変量として、固定した切片、および対象一人当たりの切片と傾きの両方に対する変量効果（適用可能な場合）を含んだ。次いで、前もって特定されたモデル選択手順を実施して、R - および S

- エナンチオマーおよび全アミスルプリドのこれら 3 種の濃度の分析物の中で (1 種の分析物のみを有するモデルおよび任意の 2 種の分析物を有するモデルを含む)、完全なモデルの中から主要モデルを、および可能な一次組み合わせ (2 次および相互作用項なし) から縮小モデルを選んだ。濃度 - Q T c 分析において、3 種の分析物 (S - アミスルプリド、R - アミスルプリド、およびアミスルプリドのエナンチオマー全体) の中で可能な一次組み合わせからすべてのモデルが考慮された。全アミスルプリドのエナンチオマーの濃度値は、S - アミスルプリドと R - アミスルプリドの合計であり、S - と R - の 2 つの濃度は極めて相関していることが観察されたため、アミスルプリドのエナンチオマー全体 (全アミスルプリド) が主要モデルとして使用された。

【 0 4 4 1 】

この観察の分析により、全アミスルプリドに対して、濃度 - Q T c の関係の予測された集団傾き 1 ng/mL 当たり 0.031 ms ($90\% \text{ CI} : 0.0257 \sim 0.0369$) が得られ、切片は -2.3 ms ($90\% \text{ CI} : -4.88 \sim 0.27$) であった。関係に対する傾きは、 0.1 レベルにおいて統計学的に有意であることが判明したが、切片は統計学的に有意ではなかった。表 3 5 はこの分析の結果を示し、この表の中で、S E は標準誤差であり、d f は自由度であり、C I は信頼区間である。

【 表 5 6 】

表 3 5

実験データから決定した、全アミスルプリド濃度の線形混合効果-QTc関係モデルパラメーター

| パラメーター | 値 | SE | df | t-値 | P 値 | 90% CI |
|---------------------------|-------|--------|-------|-------|----------|----------------|
| 切片(ms) | -2.31 | 1.4151 | 9.6 | -1.63 | 0.1355 | -4.881, 0.269 |
| 全アミスルプリドの傾き(1ng/mL当たりのms) | 0.031 | 0.0032 | 17.0 | 9.71 | < 0.0001 | 0.0257, 0.0369 |
| 中心基準値作用(ms) | -0.23 | 0.0394 | 100.1 | -5.79 | < 0.0001 | -0.293, -0.162 |

【 0 4 4 2 】

観察およびそれに由来する線形混合効果モデルパラメーターを使用して、試験した製剤ロットの観察された C_{max} において Q T c F を予測した。このデータは表 3 6 に提示されており、同等の即時放出製剤と比較して、本明細書に提供されているアミスルプリドの様々な放出調節製剤に対する Q T c F における有意な減少を示している。例えば、4 Z の製剤は、I R 製剤と比べて、 C_{max} においてロット 1 Z (I R) に対して Q T c F の約 4 5 % の減少を示した。摂食状態で投与されたロット 3 Z の製剤は、I R 製剤と比べて、 C_{max} においてロット 1 Z (I R) に対して Q T c F の約 5 5 % の減少を示し；絶食状態で投与されたロット 3 Z は、I R 製剤と比べて、 C_{max} においてロット 1 Z (I R) に対して Q T c F の約 6 0 % の減少を示した。相対的減少と同じくらい重要なのは、ロット 3 Z および 4 Z が 8 ms 未満の Q T c F 延長 (基準値に対して) およびロット 3 Z に対して 6 ms 未満の Q T c F 延長を示したことであった。

10

20

30

40

50

【表 5 7】

表 3 6
観察された幾何平均C_{max}において予測 ΔQTcF

| 処置 | 全アミスルプリドの幾何平均C _{max} (ng/mL) (90% CI) | ΔQTcF(ms)(90% CI) |
|----------------|---|----------------------|
| ロット2Z(10%) | 454.8 (347.64; 595.10) | 11.94 (9.10, 14.78) |
| ロット4Z(15%) | 301.9 (224.05; 406.81) | 7.15 (4.65, 9.65) |
| ロット3Z(25%) | 236.0 (184.86; 301.33) | 5.09 (2.66, 7.52) |
| ロット3Z(25%)摂食状態 | 260.3 (217.85; 311.01) | 5.85 (3.40, 8.30) |
| ロット1Z(IR) | 493.3 (400.32; 607.87) | 13.15 (10.19, 16.11) |

10

【表 5 8】

表 3 7
図23のプロットされたデータの ΔQTcF(max)(IR-MR)(msec) および±90%信頼区間(CI)

| 対象 | 平均 ΔQTcF (max) (IR-MR) (msec) | 90%CI下限 | 90% CI上限 |
|--------|----------------------------------|---------|----------|
| パート1&2 | 8.21 | 4.21 | 12.2 |
| パート1 | 6.99 | 1.06 | 12.9 |
| パート2 | 9.93 | 4.05 | 15.8 |

20

【0 4 4 3】

実施例 7 B : ヒト臨床試験 (MAD / PET 画像化)

【0 4 4 4】

アミスルプリドのエナンチオマーの治療効果は、脳内でのドーパミン D 2 とセロトニン 5 - HT 7 受容体との直接的相互作用により生じる。しかし、脳内の薬物濃度を直接測定することは可能ではない。ヒト対象におけるポジトロン放出断層撮影 (PET) によるドーパミン D 2 受容体占有率をこの試験において代用として使用することにより、薬理学的標的への結合としての脳内のアミスルプリドの作用の規模を、投与後の時間の経過と共に血漿試料を収集することにより直接測定した血漿薬物動態と比べて測定した。

30

【0 4 4 5】

これらヒト臨床試験において、(R) - アミスルプリドの (S) - アミスルプリドに対する重量による固定比 85 : 15 の組成物の単一固形経口用量を、200 mg (170 mg R - アミスルプリド : 30 mg S - アミスルプリド) および 400 mg (340 mg R - アミスルプリド : 60 mg S - アミスルプリド) の全組成物量で健康なボランティアに投与した。2 種の製剤および 2 種の投与レジメンを試験し、200 mg の API を含む IR 製剤 (表 2 5 のロット 1 Z と実質的に一致)、および 200 mg の API を含む 25 % 持続放出薬剤製剤 (表 2 4 A のロット 3 Z と実質的に一致) を、2 種の投薬量レジメン、1 錠 / 日レジメンおよび 2 錠 / 日レジメン (すなわち、1 日当たり合計 400 mg の API) で試験した。

40

【0 4 4 6】

この試験の対象を 5 つのコホートに分割し、7 用量の所与の製剤を 1 日 1 回の投薬量レジメンで与えた。具体的には、対象は、即時放出 (IR) または放出調節剤のいずれかとして製剤化された、200 mg または 400 mg のいずれかの API の 1 日当たりの総量の投与を 1 日 1 回、7 日間の期間にわたり受け、各投薬はおよそ 24 時間の間をあけた。

【0 4 4 7】

50

試験 1 日目とは、対象が試験に使用されるいずれかの製剤の最初の用量の投与を受けた日として定義された。第 1 のコホートは、200 mg の A P I (n = 9) または 400 mg の A P I (n = 10) のいずれかの 1 日当たりの総量に対して 1 日 1 回 I R 製剤の投与を受けるようにランダムに割り当てられた 19 人の対象を含んだ。コホート 2 ~ 5 は全部で 18 人の対象を含み、各対象は、200 mg の A P I (n = 8) または 400 mg の A P I (n = 10) のいずれかの 1 日 1 回総用量で、2 種の投与量レジメンのうちの 1 種において、200 mg の A P I (表 2 4 A のロット 3 Z と実質的に一致) を含む放出調節製剤の投与を受けた。

【 0 4 4 8 】

この実施例の P E T 試験に使用されているパラメーターおよびプロトコルの概要は表 3 8 に提供されており、以降の本明細書にさらに記載されている。投薬前には、すべての対象は、脳構造的 t 1 強調高分解能核磁気共鳴画像法 (M R I) スキャンおよび基準値 P E T スキャンを受けた。対象の M R I スキャンは、画像分析のために、これらのそれぞれの P E T スキャン画像と共に解剖学的共登録に使用した。この試験の P E T スキャンは、画像化リガンドとして [1 1 C] - プロピル - ヘキサヒドロ - ナフト - オキサジン (1 1 C - P H N O) を利用し、P E T スキャンの開始前に、0 . 3 μ g / k g までの画像化リガンドを単回ボラス注射として静脈内投与した。

10

20

30

40

50

【表 5 9】

表 3 8
PET 画像試験パラメーターおよびプロトコルの概要

| | |
|------------------------|--|
| 画像化リガンド: | [¹¹ C]-プロピル-ヘキサヒドロ-ナフト-オキサジン(11C-PHNO) |
| 投与: | PET スキャンの開始前に 0.3 μg/kg までの画像化リガンドを単回ボーラス静脈内注射。特定の活性は 17~35 Gbq/μmol の範囲(平均値= 24.6 Gbq/μmol, SD = 5.9GBq/μmol) |
| スキャンのタイミング: | 用量が与えられてから 27.5 時間 ± 1 時間 |
| 装置類: | Siemens PET/CT Hi-Rez Biograph 6 スキャナー、または Siemens PET/CT Biograph 6 TruePoint、TrueV スキャナー付き |
| データ収集 サンプリングの種類: | 動的発光 |
| 取得持続時間: | 90 分の持続時間および 8×15 秒、3×60 秒、5×120 秒、5×300 秒、5×600 秒の枠持続時間 |
| 画像処理/ 再構築: | 2mm の等方性ボクセルを付与するズームを有するズームを有する 128×128 マトリックス上でフィルターを用いた、フーリエリビニングおよび 2D フィルター離散逆フーリエ変換アルゴリズム |
| 補正(適用対象): | 減衰、ランダム、散乱 |
| D2 占有率の決定: | 置換不可能な構成成分に対する結合能の局所的予測(BP _{ND}) : $\Delta BP_{ND} = 100 \times \left(1 - \frac{BP_{ND}^{\text{投薬後}}}{BP_{ND}^{\text{基準値}}} \right)$. |
| 定量分析: | MIKAT ソフトウェアパッケージ(バージョン 4.2.6.1)、簡略化参照組織モデル(SRTM) |
| 参照領域: | 小脳 |
| D2 占有率に対する主要な脳領域: | 背側尾状核、背側被殻 |
| D3 占有率に対する主要な脳領域: | 黒質 |
| 混合した D2/D3 占有率に対する脳領域: | 腹部線条体、淡蒼球、視床 |

10

20

30

【0 4 4 9】

この試験では、対象は 2 ~ 4 回の PET スキャンを受けた：33 人の対象は 4 回の PET スキャンを受け、2 人の対象は 3 回の PET スキャンを受け、2 人の対象は 2 回の PET スキャンを受けた。4 回の PET スキャンを受けた 33 人の対象のうち、28 人の対象は計画したスケジュールに従いスキャンを受けた：(1) 最初の基準値の PET スキャン、(2) 最初の投薬から 27.5 時間 ± 1 時間後に行った PET スキャン(すなわち 2 日目)、(3) 7 回目から 27.5 時間 ± 1 時間後に行った PET スキャン、および最後の投薬(すなわち 8 日目)、および(4) 最後の投薬からおよそ 5 ~ 7 日後に行った PET スキャン。試験 2 日目の PET スキャンは第 2 の用量の投与前に行い、第 2 の用量は PET スキャン完了後の 2 時間以内に投与された。一部の対象は計画したスキャンのフルセットを完了しなかった、または放射化学の問題により計画した時間点でスキャンを行えな

40

50

った。

【0450】

11C - PHNOの投与前および投薬後のPETスキンの開始前、静脈血試料を各対象から採取して、アミスプリド（R -、S - および全アミスプリド）の血漿濃度を決定した。

【0451】

試験の投薬期間部分の間臨床ユニットに居住する対象は、最初の用量を受ける前日に収容され、9日目、すなわち最終用量の48時間後放免された。1日目および7日目の前夜、対象には食事が出されたが、投薬前8時間の間はすべての食物および飲み物（水を除く）を控えなければならなかった。1日目および7日目には起床時に、ただし投薬の2時間より前に軽食が出された。昼食は投薬からおよそ4時間後に出され、夕食は投薬からおよそ10時間後に出され、晩の-snackが投薬からおよそ14時間後に出された。対象は、臨床ユニットから9日目に放免され、11日目または12日目に最終PETスキンのために戻ってきた。

10

【0452】

PET試験は11C - PHNOを使用して行った。[11C] - PHNOは、[11C] - プロピオニル塩化物と、PET前駆体デスプロピル - PHNOとの反応によりインサイチュで形成される。GMP等級前駆体は、純度 > 95%（HPLCで測定した場合）に設定した仕様でABXにより供給された。[11C] - PHNOは、固相抽出により精製され、10%エタノールの生理食塩水中溶液の中で再形成された。送達される特定の活性は7.5 ~ 48.5 GBq / μmol の範囲であった（平均値：25.2 GBq / μmol 、SD：8.0 GBq / μmol ）。放射化学純度はすべてのスキャンに対して100%として計算した。

20

【0453】

すべてのダイナミック[11C] - PHNO PETスキンをSiemens PET/CTスキャナーで取得した（2種の類似のスキャナーが使用された：Hi-Rez Biograph 6およびBiograph 6 TruePoint、TrueV付き、Siemens Healthcare、Erlangen、Germany）。減衰を予測するために、低線量CTスキンを各PET試験の直前に実施した。放射性トレーサー（[11C] - PHNO）の静脈内ボラス注射の後、ダイナミック発光データを90分間取得した（梓持続時間：8 x 15秒、3 x 60秒、5 x 120秒、5 x 300秒、5 x 600秒）。2mm等方性ボクセルを付与する2.6ズームを有する128 x 128マトリックス上で5mm等方性Gaussianフィルターを用いて、フーリエリビニングおよび2Dフィルター離散逆フーリエ変換アルゴリズムを使用してダイナミック画像を再構成した。減衰、ランダムおよび散乱に対して補正を適用した。

30

【0454】

置換不可能な構成成分（BPND）に対する結合能の局所的予測を介して各PETスキャンに対してドーパミンD2受容体占有率を計算した。小脳を参照領域とした簡略化参照組織モデル（SRTM）を使用してPET画像の定量分析を実施した。D2受容体占有率に対して考慮された主要な脳領域は背側尾状核および背側被殻であった。黒質を使用してD3受容体占有率を評価した。混合したD2/D3受容体発現領域を含めるように腹部の線条体、淡蒼球、および視床もまた選択された。

40

【0455】

投薬を繰り返した後、即時放出（IR）および放出調節D2受容体占有率は互いにおよび単回用量IR値に非常に類似していた。この試験の最終（ウォッシュアウト）スキャンにおいて、D2シグナルは基準値に戻った。D3データは顕著により変わりやすく、BPNDの低減を示し、これはウォッシュアウトスキャンまで持続した。

【0456】

以下の式を使用して、背側尾状核および背側被殻のD2受容体占有率に基づくドーパミンD2受容体占有率を決定した

50

【数 1】

$$\Delta BP_{ND} = 100 \times \left(1 - \frac{BP_{ND}^{\text{投薬後}}}{BP_{ND}^{\text{基準値}}} \right)$$

D 2 受容体占有率を決定するために、D 3 および混合した D 2 / D 3 受容体占有率は使用しなかった。

10

20

30

40

50

【表 60 - 1】

表 39 A

実施例 7 B のロット 3 Z と実質的に類似の放出調節錠剤製剤を投与した対象の対象ごとの様々な PK パラメーター

| 1 日当たりの総量 (mg) | 日 | 対象 | T_{max} (hr) | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-24} (hr*ng/mL) |
|-------------------|---|-----|-------------------|----------------------|----------------------------|
| 200 | 1 | 320 | 3.67 | 492 | 2110 |
| 200 | 1 | 321 | 4 | 226 | 1530 |
| 200 | 1 | 326 | 4 | 371 | 1550 |
| 200 | 1 | 327 | 4 | 135 | 838 |
| 200 | 1 | 328 | 6.5 | 118 | 986 |
| 200 | 1 | 329 | 5.5 | 86.8 | 1070 |
| 200 | 1 | 332 | 3.67 | 179 | 1080 |
| 200 | 1 | 333 | 5.5 | 64.1 | 745 |
| 200 | 1 | 336 | 4 | 279 | 1860 |
| 200 | 1 | 337 | 5.5 | 183 | 1320 |
| | 日 | 対象 | T_{max} | C_{max} | AUC_{0-24} |
| 200 | 3 | 320 | 5 | 295 | NC |
| 200 | 3 | 321 | 5 | 395 | NC |
| 200 | 3 | 326 | 4 | 683 | NC |
| 200 | 3 | 327 | 6 | 197 | NC |
| 200 | 3 | 328 | 6 | 139 | NC |
| 200 | 3 | 329 | 2.67 | 123 | NC |
| 200 | 3 | 332 | 8 | 93.9 | NC |
| 200 | 3 | 333 | 2 | 164 | NC |
| 200 | 3 | 336 | 4 | 279 | NC |
| 200 | 3 | 337 | 6 | 264 | NC |
| | 日 | 対象 | T_{max} | C_{max} | AUC_{0-24} |
| 200 | 7 | 320 | 5 | 177 | 1530 |
| 200 | 7 | 321 | 3 | 187 | 2300 |
| 200 | 7 | 328 | 4.33 | 411 | 2500 |
| 200 | 7 | 326 | 4.33 | 510 | 2580 |
| 200 | 7 | 327 | 4.33 | 205 | 2340 |
| 200 | 7 | 329 | 4 | 208 | 2060 |
| 200 | 7 | 332 | 4.67 | 318 | 3490 |
| 200 | 7 | 333 | 4 | 222 | 1640 |
| 200 | 7 | 336 | 4 | 235 | 2320 |
| 200 | 7 | 337 | 5.5 | 619 | 3400 |

10

20

30

40

50

【表 60 - 2】

| 1日当たりの総量 | 日 | 対象 | T_{max} | C_{max} | AUC_{0-24} |
|----------|---|-----|-----------|-----------|--------------|
| 400 | 1 | 322 | 4.33 | 101 | 1700 |
| 400 | 1 | 323 | 5.5 | 717 | 4230 |
| 400 | 1 | 324 | 5 | 164 | 1220 |
| 400 | 1 | 325 | 5.5 | 757 | 3910 |
| 400 | 1 | 330 | 5.5 | 1080 | 3440 |
| 400 | 1 | 331 | 3 | 535 | 5020 |
| 400 | 1 | 334 | 5 | 293 | 2780 |
| 400 | 1 | 335 | 4 | 247 | 1540 |
| | 日 | 対象 | T_{max} | C_{max} | AUC_{0-24} |
| 400 | 3 | 322 | 5 | 731 | NC |
| 400 | 3 | 323 | 2 | 312 | NC |
| 400 | 3 | 324 | 6 | 438 | NC |
| 400 | 3 | 325 | 6 | 785 | NC |
| 400 | 3 | 330 | 5 | 251 | NC |
| 400 | 3 | 331 | 5 | 527 | NC |
| 400 | 3 | 334 | 4 | 566 | NC |
| 400 | 3 | 335 | 2.67 | 559 | NC |
| | 日 | 対象 | T_{max} | C_{max} | AUC_{0-24} |
| 400 | 7 | 322 | 4 | 1040 | 6130 |
| 400 | 7 | 323 | 3.67 | 601 | 5460 |
| 400 | 7 | 324 | 4.33 | 166 | 2560 |
| 400 | 7 | 325 | 6 | 1040 | 7950 |
| 400 | 7 | 330 | 5.5 | 505 | 3120 |
| 400 | 7 | 331 | 4.33 | 1040 | 7800 |
| 400 | 7 | 334 | 2.67 | 955 | 10800 |
| 400 | 7 | 335 | 4 | 411 | 3450 |

NC=算出せず

10

20

30

40

50

【表 6 1 - 1】

表 3 9 B

実施例 7 B のロット 1 Z と実質的に類似の即時放出性錠剤製剤を投与した対象の対象ごとの様々な PK パラメーター

| 1 日当たりの総量 (mg) | 日 | 対象 | T_{max} (hr) | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-24} (hr*ng/mL) |
|-------------------|---|-----|-------------------|----------------------|----------------------------|
| 200 | 1 | 301 | 4 | 190 | 1520 |
| 200 | 1 | 304 | 2.33 | 1100 | 5640 |
| 200 | 1 | 305 | 5.5 | 381 | 2750 |
| 200 | 1 | 308 | 1.67 | 236 | 2420 |
| 200 | 1 | 310 | 5.5 | 263 | 2210 |
| 200 | 1 | 312 | 4.67 | 615 | 3250 |
| 200 | 1 | 314 | 5 | 153 | 961 |
| 200 | 1 | 316 | 2.33 | 595 | 3550 |
| 200 | 1 | 318 | 5 | 407 | 1820 |
| | 日 | 対象 | T_{max} | C_{max} | AUC_{0-24} |
| 200 | 3 | 301 | 6 | 360 | NC |
| 200 | 3 | 304 | 4 | 517 | NC |
| 200 | 3 | 305 | 1 | 350 | NC |
| 200 | 3 | 308 | 2.33 | 422 | NC |
| 200 | 3 | 310 | 5 | 303 | NC |
| 200 | 3 | 312 | 5 | 353 | NC |
| 200 | 3 | 314 | 5 | 243 | NC |
| 200 | 3 | 316 | 4 | 952 | NC |
| 200 | 3 | 318 | 5 | 658 | NC |
| | 日 | 対象 | T_{max} | C_{max} | AUC_{0-24} |
| 200 | 7 | 301 | 3.67 | 256 | 2050 |
| 200 | 7 | 304 | 1.67 | 1040 | 4420 |
| 200 | 7 | 305 | 2 | 298 | 2810 |
| 200 | 7 | 308 | 4.67 | 399 | 4880 |
| 200 | 7 | 310 | 6 | 294 | 3250 |
| 200 | 7 | 312 | 5 | 616 | 3580 |
| 200 | 7 | 314 | 2 | 170 | 2050 |
| 200 | 7 | 316 | 2.67 | 578 | 4250 |
| 200 | 7 | 318 | 4.33 | 579 | 2930 |

10

20

30

40

50

【表 6 1 - 2】

| 1日当たりの総量 | 日 | 対象 | T_{max} | C_{max} | AUC_{0-24} |
|----------|---|-----|-----------|-----------|--------------|
| 400 | 1 | 302 | 3 | 1230 | 7380 |
| 400 | 1 | 303 | 5 | 466 | 3460 |
| 400 | 1 | 306 | 2.33 | 835 | 5810 |
| 400 | 1 | 307 | 5 | 874 | 6500 |
| 400 | 1 | 309 | 5.5 | 1050 | 4450 |
| 400 | 1 | 311 | 4.33 | 1420 | 6250 |
| 400 | 1 | 313 | 3.33 | 1140 | 4810 |
| 400 | 1 | 315 | 5 | 1280 | 4660 |
| 400 | 1 | 317 | 5 | 1280 | 7610 |
| 400 | 1 | 319 | 3.67 | 1040 | 6380 |
| | 日 | 対象 | T_{max} | C_{max} | AUC_{0-24} |
| 400 | 3 | 302 | 2 | 1510 | NC |
| 400 | 3 | 303 | 1.67 | 667 | NC |
| 400 | 3 | 306 | 4 | 1700 | NC |
| 400 | 3 | 307 | 5 | 854 | NC |
| 400 | 3 | 309 | 3 | 1000 | NC |
| 400 | 3 | 311 | 4 | 1660 | NC |
| 400 | 3 | 313 | 5 | 579 | NC |
| 400 | 3 | 315 | 3 | 1410 | NC |
| 400 | 3 | 317 | 3 | 985 | NC |
| 400 | 3 | 319 | 2.33 | 1370 | NC |
| | 日 | 対象 | T_{max} | C_{max} | AUC_{0-24} |
| 400 | 7 | 302 | 0.5 | 454 | 5310 |
| 400 | 7 | 303 | 3.33 | 781 | 5830 |
| 400 | 7 | 306 | NC | NC | NC |
| 400 | 7 | 307 | 4.67 | 657 | 9350 |
| 400 | 7 | 309 | 5.5 | 509 | 4210 |
| 400 | 7 | 311 | 4.33 | 916 | 6980 |
| 400 | 7 | 313 | 4.67 | 447 | 5360 |
| 400 | 7 | 315 | 3.33 | 1800 | 7430 |
| 400 | 7 | 317 | 3 | 1660 | 9780 |
| 400 | 7 | 319 | 4.33 | 1340 | 8880 |

NC=算出せず

10

20

30

40

50

【表 6 2】

表 4 0 A
 実施例 7 Bにおける対象別D2受容体占有率 (RO) %

| 測定日* | 1日当たりの総量200 mg | | | | 1日当たりの総量400 mg | | | |
|------|----------------|-------------------------|-----|-------------------------|----------------|-------------------------|-----|-------------------------|
| | 対象 | MR (ロット 3Z) D2 RO | 対象 | IR (ロット 1Z) D2 RO | 対象 | MR (ロット 3Z) D2 RO | 対象 | IR (ロット 1Z) D2 RO |
| | | (%) | | (%) | | (%) | | (%) |
| 2 | 320 | 28 | 301 | 26 | 322 | 30 | 302 | NC |
| 2 | 321 | 25 | 304 | 35 | 323 | 23 | 303 | 33 |
| 2 | 328 | 16 | 305 | 30 | 324 | 17 | 306 | 40 |
| 2 | 329 | 22 | 308 | 29 | 325 | 33 | 307 | 51 |
| 2 | 332 | 20 | 310 | 22 | 330 | 29 | 309 | 39 |
| 2 | 333 | 21 | 312 | 27 | 331 | 42 | 311 | 43 |
| 2 | 336 | 13 | 314 | 29 | 334 | 25 | 313 | 30 |
| 2 | 337 | 20 | 316 | 27 | 335 | 23 | 315 | 36 |
| 2 | | | 318 | 16 | | | 317 | 33 |
| 2 | | | | | | | 319 | 34 |
| | 平均 | 21±4 | | 27±5 | | 28±7 | | 38±6 |
| 8 | 320 | 32 | 301 | 27 | 322 | 30 | 302 | 34 |
| 8 | 321 | 39 | 304 | NC | 323 | 32 | 303 | NC |
| 8 | 328 | 33 | 305 | 28 | 324 | 35 | 307 | 49 |
| 8 | 329 | 21 | 308 | 37 | 325 | 44 | 309 | 32 |
| 8 | 332 | 38 | 310 | 34 | 330 | 26 | 311 | 32 |
| 8 | 333 | 24 | 312 | 31 | 331 | 36 | 313 | 40 |
| 8 | 336 | 20 | 314 | 35 | 334 | 50 | 315 | 36 |
| 8 | 337 | 32 | 316 | 34 | 335 | 37 | 317 | 24 |
| 8 | | | 318 | 19 | | | 319 | 38 |
| | 平均 | 30±7 | | 31±5 | | 36±7 | | 36±7 |

NC=算出せず

*2日目の測定は最初の投与から投与27±1時間以内に行われ、8日目の測定は7回目の投与から投与27±1時間以内に行われた。

【表 6 3】

表 4 0 B

図25のプロットされた実施例 7 B D2 RO%(MR-IR)およびデータの±90%信頼区間(CI)

| 1日当たりの総量 (mg) | 日 | % RO % (MR-IR) | 90% CI 下限 | 90% CI上限 |
|------------------|---|-------------------|-----------|----------|
| 200 | 1 | -6.15 | -10.5 | -1.85 |
| 200 | 7 | -0.75 | -6.60 | 5.10 |
| 400 | 1 | -9.92 | -15.9 | -3.94 |
| 400 | 7 | 0.63 | -5.95 | 7.20 |

10

20

30

40

50

【表 6 4】

表 4 0 C
 図28Aのプロットされたデータ

| 白色のひし形 | | 白色の丸 | |
|------------|-------------|------------|------------------|
| 時間 (時間) | D2RO (%) | 時間 (時間) | 血漿中濃度 (ng/mL) |
| 27.27 | 33.5 | 0.167 | 55.4 |
| 50.7 | 24.4 | 0.333 | 334 |
| 76.65 | 13.9 | 0.5 | 346 |
| | | 0.667 | 316 |
| | | 1 | 294 |
| | | 1.5 | 677 |
| | | 2 | 432 |
| | | 2.5 | 668 |
| | | 3 | 516 |
| | | 3.5 | 389 |
| | | 4 | 272 |
| | | 6 | 163 |
| | | 8 | 96.8 |
| | | 10 | 69.9 |
| | | 12 | 55.6 |
| | | 24 | 21.2 |
| | | 36 | 9.84 |
| | | 48 | 7.02 |
| | | 72 | 1.48 |

10

20

【0 4 5 7】

30

本発明の放出調節医薬剤の実施態様は、より低い血漿最大濃度（ C_{max} ）と全血漿濃度（ AUC ）との両方において同等の即時放出剤と実質的に同じ有効性をもたらすことができ、有害事象および/または副作用が減少することが驚くことに発見された。

【0 4 5 8】

図 2 2 C、2 2 H、2 2 J、2 6 A、2 6 B、2 7 A および 2 7 B によれば、この試験に使用されている放出調節剤は、比較対照物の即時放出剤に比べて、より低い C_{max} と AUC の両方をもたらすと考えられうる。図 2 4 A ~ D は、放出調節剤が、同等の即時放出剤の D 2 受容体占有率と実質的に類似の D 2 受容体占有率をもたらすことを示している。脳 D 2 受容体占有率（RO）は、 C_{max} または AUC それ自体よりも、閾値（例えば、 100 ng/mL ）よりも上で持続された曝露とより多く相関していることがこの試験で発見された。即時放出（IR）と放出調節（MR）剤との薬物動態学的（PK）パラメータの比較により、観察された D 2 受容体占有率を説明するには C_{max} および全 AUC では不十分であることが示された。

40

【0 4 5 9】

加えて、本発明の放出調節剤は、同等の即時放出剤と比較して副作用（例えば QT 延長）の減少を示している。放出調節剤は、同じ用量の IR 剤よりも実質的に低い QT c 延長をもたらした。図 2 3 は、この試験で放出調節剤により提供される安全性の改善（QT 延長を減少させる）を例示している。

【0 4 6 0】

これらの試験で試験した 200 mg IR 剤に対する QT c 延長の平均予測は常に 1 0

50

m s 閾値よりも上であり（実施例 7 A パート 1 および 2 の対象においてそれぞれ幾何平均 C m a x 値 4 9 0 および 5 8 0 n g / m L において 1 3 および 1 4 m s であった）、2 0 0 m g の放出調節製剤では、5 および 8 m s（それぞれ幾何平均 2 4 0 および 3 7 0 n g / m L において）に減少させることに成功した。

【0461】

これらの試験は、2 0 0 m g または 4 0 0 m g 1 日用量の A P I として提供された、ロット 3 Z と類似した本発明の放出調節製剤の実施態様が、顕著により低い C m a x を提供し（2 0 0 m g の 1 日当たりの総量に対して、放出調節製剤（M R）集団の幾何平均 C m a x は 3 1 4 n g / m L であり、4 0 0 m g 1 日用量に対して、M R 集団幾何平均 C m a x は 4 8 4 n g / m L であり、これに対して 2 0 0 m g 1 日当たりの総量の I R 製剤に対する集団幾何平均 C m a x は 5 9 9 n g / m L であった）、同等の I R 形態で付与された同じ用量と比較して、定常状態で実質的に類似の脳占有率（D 2 受容体）を維持しながら、同等の I R 形態に対して Q T 延長における臨床的に有意な減少を達成することを実証した。よって、放出調節製剤は、同等の即時放出製剤と比べて、脳占有率と Q T c 延長との対比に対する改善された治療指数を提供した。

10

【0462】

より具体的に図を参照してみると、図 2 4 A および 2 4 B は、2 0 0 m g または 4 0 0 m g のいずれかの A P I の最初の（第 1 の）1 日当たりの総量の投与を以下の製剤として受けてから 2 7 ± 1 時間後の対象に対する脳 D 2 受容体占有率パーセンテージを比較したものである：即時放出（I R）製剤（ロット 1 Z と実質的に類似の製剤を有する錠剤として）、図 2 4 A を参照；および放出調節（M R）製剤（ロット 3 Z と実質的に類似の製剤を有する錠剤として）、図 2 4 B を参照。

20

【0463】

図 2 4 C および 2 4 D は、2 0 0 m g または 4 0 0 m g のいずれかの A P I の 7 番目の（第 7 の）1 日当たりの総量の投与を以下の製剤として受けてから 2 7 ± 1 時間後の対象に対する脳 D 2 受容体占有率パーセンテージを比較したものである：即時放出（I R）製剤（ロット 1 Z と実質的に類似の製剤を有する錠剤として）、図 2 4 C を参照；および放出調節（M R）製剤（ロット 3 Z と実質的に類似の製剤を有する錠剤として）、図 2 4 D を参照。

【0464】

図 2 4 A、2 4 B、2 4 C および 2 4 D にプロットされたデータは表 4 0 A に提示されている。図 2 4 A、2 4 B、2 4 C および 2 4 D の丸は個々の対象に対するデータを表すが、これらはわかりやすくするために置き換えられている。水平なバーはデータ点のそれぞれの群に対する平均を表し、垂直のエラーバーは関連する平均に対する ± 1 標準偏差であり、これらはまた表 4 0 A にも提示されている。

30

【0465】

即時放出（I R）と放出調節（M R）製剤の間では、最大血漿濃度（C m a x）および時間の経過による全血漿濃度（A U C で表される）においてこれらの製剤に差異があるもかかわらず、脳 D 2 受容体占有率は実質的に類似していることがこの試験で発見された。これは、図 2 5、図 2 6 A、図 2 6 B、図 2 7 A および 図 2 7 B の比較を介してより容易に見ることができる。図 2 5 は、この試験において、M R 製剤を投与された対象に対して観察された平均 D 2 R O と、I R 製剤を投与された対象に対して観察された平均 D 2 R O との差異をプロットしたものであり、これらは最初の 1 日用量および第 7 の 1 日用量（血漿濃度は定常状態に到達）の投与を受けてから 2 7 ± 1 時間後に測定した。図 2 5 は、D 2 R O パーセンテージがこの試験の即時放出と放出調節製剤との間で実質的に類似していることを例示している。図 2 6 A および 2 6 B は、M R 製剤と同じ 1 日当たりの総量が投与された即時放出製剤に対する C m a x により正規化された放出調節製剤の C m a x を示し、これらはパーセンテージとして提示され、1 0 0 の値は C m a x I R が C m a x M R と等しいことを示している。

40

【0466】

50

図 2 6 A は実施例 7 A パート 1 および 2、ならびに実施例 7 B において提示されたデータを含む一方で、図 2 6 B は試験の過程のいくつかの時間点（すなわち 1 日目、3 日目、および 7 日目）における実施例 7 B についてのデータを示す。図 2 7 A は実施例 7 A パート 1 および 2、ならびに実施例 7 B において提示されたデータを含む一方で、図 2 7 B は試験の過程のいくつかの時間点（すなわち 1 日目および 7 日目）における実施例 7 B についてのデータを示す。

【 0 4 6 7 】

図 2 6 A および 2 6 B は M R 製剤の C_{max} が常に I R 製剤の C_{max} 未満であることを示し、図 2 7 A および 2 7 B は M R 製剤の A U C は常に I R 製剤の A U C 未満であることを示す一方で、図 2 5 は、 D_2 R O % がこの試験の I R と M R 製剤の間で実質的に同じであることを示している。よって、本発明の M R 製剤は、I R 製剤に対して治療指数の増加を示し、これら試験のデータは、この試験の M R 製剤（例えば、約 2 5 % の持続放出薬剤を含む製剤）は、同等の I R 製剤よりも低い血漿濃度において（よって潜在的により少ない有害副作用で）実質的に類似の治療効果を提供することができることを示している。

10

【 0 4 6 8 】

加えて、本発明の放出調節剤の実施態様は、アミスルプリド脳占有率において、アミスルプリド血漿濃度に対して、顕著な薬物動態学的（P K）および薬力学的（P D）ずれを示すことが発見され、これは従来モデルでは説明または予測することができない。これらの試験において（実施例 7 A パート 1 & 2 および実施例 7 B）アミスルプリドは以下

20

【 0 4 6 9 】

I R と M R（放出調節）製剤との P K パラメーターの比較は、従来モデル下で観察された脳占有率を説明するのに C_{max} および全 A U C では不十分であることを示した。例えば、従来モデルの線形直接的作用（観察されたヒステリシスを説明できない）、 E_{max} 直接的作用（観察されたヒステリシスおよび用量反応を説明できない）、作用区画との受容体の結合（観察された蓄積の欠如を説明できない）、濃度差異（観察されたヒステリシスを説明できない）、および比（観察された蓄積の欠如を説明できない）モデル。

30

【 0 4 7 0 】

観察された時間 - ヒステリシス（血漿からのクリアランスは脳占有率のウォッシュアウトと比較して高速である）は、例えば、図 2 2 C、2 2 H、2 2 J および表 2 6 A ~ C のデータ（時間の経過によるアミスルプリド血漿濃度を示している）において、観察された D_2 受容体占有率（例えば、図 2 4 A ~ B および図 2 8 A を参照されたい）に対して見極めることができる。単回経口投与は、血漿 P K（血漿濃度に対しておよそ 2 4 時間のウォッシュアウトが観察された）よりもはるかに長く続く脳占有率（ D_2 受容体占有率に対しておよそ 5 日のウォッシュアウト）をもたらすことが驚くことに発見された。図 2 8 A によれば、この観察された挙動は、これらの試験の単一の対象に対して例示されており、時間の関数としてのアミスルプリド血漿濃度（白丸）が、時間の関数としての D_2 受容体占有率（白色のひし形）と比較されている。ヒステリシスは D_2 受容体占有率が測定されたすべての対象において観察され、脳占有率のこの長い持続時間は予想されていなかった。

40

【 0 4 7 1 】

放出調節剤に対して観察された D_2 受容体占有率および薬物動態は、本発明の放出調節剤に対して、これらの分布動態により持続する作用はセロトニン 5 - H T 7 受容体においても存在するという結論を支持し、よって、5 - H T 7 受容体占有率に伴う治療効果は本発明の放出調節剤と同等の I R 製剤との間で実質的に類似するという結論を支持する。

【 0 4 7 2 】

50

観察された用量反応性（占有率は用量と共に増加し、受容体結合は飽和されない）は、例えば、図 2 4 A ~ D および 2 5 のデータにおいて見極めることができる。

【 0 4 7 3 】

観察された蓄積の欠乏（脳占有率は実質的に定常状態まで蓄積しない）は、例えば、図 2 4 A および 2 4 B を、図 2 4 C および 2 4 D と比較して見極めることができ、図 2 8 B においてさらに例示されている。図 2 8 B は、実施例 7 B で測定された、観察された D 2 受容体占有率（1日当たりの総量が示されている白丸）を、予測された蓄積（実線、予測のための用量が示されている）と比較しており；この図の中で予測は、実施例 7 A の試験からの単回用量データを使用し、従来の受容体 - 結合モデルを使用して立てられた。従来の受容体 - 結合モデルによる予想とはと著しく異なり、脳占有率は 7 回の 1 日用量にわたって蓄積しなかった。

10

【 0 4 7 4 】

理論にとらわれることなく、発明者らは作用（脳）区画に追加の移行ステップを有する新規の分布モデルを開発し、このモデルは測定したデータと、反復した上記の主要な 3 種の観察：時間 - ヒステリシス、用量反応性、および蓄積の欠乏を正確に一致させている。新規分布モデルを利用したシミュレーションも分析的解明も、放出調節（MR）製剤へのより低い血漿曝露が、どのように即時放出（IR）製剤に対して観察されたものと同等の脳 D 2 受容体占有率を依然として達成することができるのかについて説明している。この新規モデルでは、血漿中濃度の一時的な増加は、それらがより短い持続時間にわたり生じた場合、認め得るほどに脳占有率を変化させず、これはこれら試験における試験的観察と一致する。

20

【表 6 5】

表 4 1 A

図26Aのプロットされたデータの Cmax および ± 90% 信頼区間 (CI)

| 対象 | 1日当たりの総量(mg) | % Cmax (MR/IR) | 90% CI下限 | 90% CI上限 |
|-----------------|--------------|----------------|----------|----------|
| パート 1& 2 実施例 7A | 200 | 53.2 | 46.4 | 61.0 |
| パート 1 実施例 7A | 200 | 45.1 | 37.2 | 54.7 |
| パート 2 実施例 7A | 200 | 63.4 | 52.8 | 76.1 |
| 実施例 7B | 200 | 56.1 | 43.9 | 71.7 |
| 実施例 7B | 400 | 49.2 | 38.3 | 63.1 |

30

【表 6 6】

表 4 1 B

図26Bのプロットされたデータの実施例 7 B Cmax および ± 90% 信頼区間 (CI)

| 1日当たりの総量 (mg) | 日 | % Cmax (MR/IR) | 90% CI 下限 | 90% CI 上限 |
|---------------|---|----------------|-----------|-----------|
| 200 | 1 | 49.1 | 29.6 | 81.6 |
| 200 | 3 | 52.5 | 34.7 | 79.5 |
| 200 | 7 | 68.5 | 45.9 | 102 |
| 400 | 1 | 36.6 | 22.3 | 60.1 |
| 400 | 3 | 44.3 | 32.2 | 61.1 |
| 400 | 7 | 74.5 | 44.9 | 124 |

40

50

【表 6 7】

表 4 1 C

図27Aのプロットされたデータの正規化されたAUCおよび±90%信頼区間 (C I)

| 対象 | 1日当たりの総量(mg) | % AUC (MR/IR) | 下限90%CI | 上限90%CI |
|---------------|--------------|---------------|---------|---------|
| パート1& 2 実施例7A | 200 | 70.0 | 64.9 | 75.5 |
| パート1 実施例7A | 200 | 69.3 | 61.3 | 78.3 |
| パート2 実施例7A | 200 | 70.8 | 64.2 | 78.1 |
| 実施例7B | 200 | 61.5 | 48.3 | 78.3 |
| 実施例7B | 400 | 61.5 | 47.1 | 80.2 |

10

【表 6 8】

表 4 1 D

図27Bのプロットされたデータの正規化されたAUCおよび±90%信頼区間 (C I)

| 1日当たりの総量 (mg) | 日 | % AUC (MR/IR) | 下限90% CI | 上限90% CI |
|---------------|---|---------------|----------|----------|
| 200 | 1 | 52.0 | 36.8 | 73.4 |
| 200 | 7 | 72.8 | 57.7 | 92 |
| | | | | |
| 400 | 1 | 47.8 | 34.4 | 66.3 |
| 400 | 7 | 78.3 | 55.2 | 111 |

20

【0 4 7 5】

エナンチオマーのアミスルプリドの結晶形態

30

【0 4 7 6】

様々な実施態様において、異なる多形の (R) - (+) - アミスルプリド、(S) - (-) - アミスルプリド、または両方が提供され、組成物、製剤、方法および医薬の様々な実施態様において使用されている。

【0 4 7 7】

多形性は、要素または化合物が異なる結晶相へと結晶化する能力である。多形という用語は1つより多くの形態を意味するが、この用語は、当技術分野および本明細書において、1つの結晶相のみが現在公知であっても、化合物の結晶構造を多形と呼ぶように依然として使用されている。よって、多形は、他の多形および非晶質（非結晶性）相と同じ分子式を共有する、異なる固体であるが、任意の固体の特性はその構造に依存するため、多形は、多くの場合互いに異なる物理的特性および非晶質相、例えば、異なる溶解度プロファイル、異なる融点、異なる溶出プロファイル、異なる熱安定性、異なる光安定性、異なる吸湿特性、異なる貯蔵寿命、異なる懸濁特性および異なる生理学的吸収速度を示す。結晶性固体中に溶媒を包含することは、溶媒和物をもたらす、溶媒として水を包含する場合には水和物をもたらす、多くの場合、非溶媒和および非水和の（例えば、遊離塩基）結晶形態とは明らかに異なる1種または複数の物理的特性を有する異なる結晶形態をもたらす。様々な実施態様において、形態 A および A ' は無水であり、例えば、実質的に水および溶媒を含まない。

40

【0 4 7 8】

本明細書で使用される、「多形」という用語は、特定の化学的構成体により達成される

50

、異なる結晶構造を指す。本明細書で使用される、「溶媒和物」という用語は、化学量論的または非化学量論的量の溶媒、または溶媒の混合物が結晶構造に組み込まれた結晶形態を指す。同様に、「水和物」という用語は、化学量論的または非化学量論的量の水が結晶構造に組み込まれた結晶形態を指す。

【0479】

様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドは、遊離塩基結晶形態で独立して提供され、よっていかなる水または溶媒も結晶構造に組み込まれていない。(R)-アミスルプリドおよび(S)-アミスルプリドは、少なくとも1つのこのような遊離塩基結晶形態、または多形で存在することができることが判明し、本明細書では、結晶(R)-アミスルプリドに対して形態A、および結晶(S)-アミスルプリドに対して形態A'と呼ぶ。

10

【0480】

形態Aおよび形態A'はまた、2018年12月4日に出願した米国特許出願番号第16/209,263号にも記載されており、参照によりその全体を本明細書の一部とする。

【0481】

アミスルプリド、エナンチオマーのアミスルプリドの結晶形態、ならびにこれらの塩、水和物および溶媒和物の結晶形態は、これらに限定されないが、粉末X線回折(XRPD)パターン、核磁気共鳴(NMR)スペクトル、ラマンスペクトル、赤外線(IR)吸収スペクトル、動的蒸気吸着(DVS)、示差走査熱量測定(DSC)、および融点を含むいくつかの従来分析技術を使用して特徴付け、分化することができる。化学純度は、これらに限定されないが、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)およびガスクロマトグラフィー(GC)を含むいくつかの従来分析技術を使用して特徴付けることができる。例えば、当業者は、逆相勾配HPLC法または逆相均一濃度HPLC法を使用して有機不純物を決定し、ヘッドスペースGC法を使用して残留溶媒を決定し、電量測定滴定(カールフィッシャー)を使用して含水量を決定し、逆相均一濃度HPLC法または極性有機相均一濃度HPLC法を使用して試料中の薬物製品の量を決定することができる。キラル純度(エナンチオマー純度としてもまた公知)は、これらに限定されないが、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を含むいくつかの従来分析技術を使用して特徴付けることができる。

20

30

【0482】

様々な実施態様において、ラセミアミスルプリド、エナンチオマーのアミスルプリド、およびエナンチオマーのアミスルプリド溶媒和物の結晶形態は粉末X線回折(XRPD)により特徴付けられる。XRPDは、材料によるX線回折を測定することにより、材料の粉末状試料を特徴付ける技術である。XRPD試験の結果は回折パターンである。各結晶性固体は散乱角 2θ (2シータ)の関数として、シャープなピークを含有する特殊な回折パターンを生成する。回折パターンにおいて、位置(格子スペーシングに対応)とピークの相対強度の両方が特定の相および材料の指標である。これが、他の材料との比較のための「フィンガープリント」を提供する。一連のシャープなピークを含む結晶パターンとは対照的に、非晶質材料(液体、ガラスなど)は回折パターンにおいてブロードなバックグラウンドシグナルを生成する。

40

【0483】

利用する装置、湿気、温度、粉末結晶の配向性、およびXRPDパターンの取得に關与する他のパラメーターは、外観、強度、および回折パターンにおけるラインの位置に一部のばらつきを引き起こし得ることを理解されたい。本明細書に提供されている図(例えば、図11B)のXRPDパターンと「実質的に一致する」XRPDパターンとは、その図のXRPDパターンを提供する化合物と同じ結晶形態を保有する化合物を意味すると当業者により考えられているXRPDパターンである。すなわち、XRPDパターンは図のものと同であっても、またはむしろいくらか異なってもよい。このようなXRPDパターンは本明細書で提示された回折パターンのラインのそれぞれを必ずしも示さなくもよいし

50

、および/またはデータ取得に関与した条件の差異から生じる、外観、強度のわずかな変化、もしくは前記ラインの位置のシフトを示してもよい。当業者は、これらのXRPDパターンの比較により、結晶化合物の試料が本明細書に開示される形態と同じ形態、または異なる形態を有するかどうか判定することができる。

【0484】

例えば、当業者は、キラルHPLC法（例えば、極性有機モードの均一濃度HPLC）を使用して、アミスルプリド試料のエナンチオマー同一性を決定することができ、例えば、試料が（R）-アミスルプリドと同定された場合、当業者は、アミスルプリド試料のXRPDパターンを図11Bおよび/または図12Bと重ね合わせることができ、当技術分野の専門的知識および知識を使用して、試料のXRPDパターンが、図11Bに提示された形態Aの結晶（R）-アミスルプリドのXRPDパターンと実質的に合致しているかどうか容易に決定することができる。例えば、HPLCが試料を（R）-アミスルプリドと同定し、試料のXRPDパターンが図11Bと実質的に一致する場合、この試料は、形態Aの（R）-アミスルプリドであると容易におよび正確に同定することができる。

10

【0485】

様々な実施態様において、ラセミアミスルプリド、エナンチオマーのアミスルプリド、およびエナンチオマーのアミスルプリド溶媒和物の結晶形態は融点により特徴付けられる。融点は、従来の方法、例えば、キャピラリーチューブで決定され、完全な溶融が生じる範囲を示してもよいし、または単一の数値の場合、その温度 ± 1 の融点を示してもよい。

20

【0486】

様々な実施態様において、ラセミアミスルプリド、エナンチオマーのアミスルプリド、およびエナンチオマーのアミスルプリド溶媒和物の結晶形態は示差走査熱量測定（DSC）により特徴付けられる。DSCは、試料および参照の温度を増加させるのに必要な熱量の差異を温度の関数として測定する熱分析技術である。試験全体にわたって試料も参照も実質的に同じ温度で維持される。DSC試験の結果は、ヒートフロー対温度の曲線であり、DSCサーモグラムと呼ばれる。

【0487】

様々な実施態様において、ラセミアミスルプリド、エナンチオマーのアミスルプリド、およびエナンチオマーのアミスルプリド溶媒和物の結晶形態の吸湿性は、動的蒸気吸着（DVS）により特徴付けられる。DVSは、試料周辺の蒸気濃度（例えば、相対湿度）を変化させ、質量の変化を測定することにより、試料に吸収された溶媒の量を測定する重量分析技法である。本出願では、DVSは水分収着等温線を生成するために使用され、この水分収着等温線は、定温で、定常状態での相対的蒸気圧の関数として、吸着した蒸気の平衡量を表す。

30

【0488】

本明細書で使用される、「実質的に非吸湿性」という用語は、25において0~95%相対湿度にわたりスキャンした、動的蒸気吸着（DVS）により測定した場合、水分収着等温線の最大質量変化が1%未満を示す化合物を指す。

【0489】

様々な実施態様において、組成物は、エナンチオマーのアミスルプリドの新規結晶形態、形態Aおよび形態A'を使用する。形態AおよびA'は、異なる多形であり、ラセミアミスルプリドの結晶形態とは異なり、明らかに異なる構造およびXRPDパターン、ならびに物理的特性を有することが判明している。表42は、（R）-アミスルプリドの形態A結晶および（S）-アミスルプリドの形態A'結晶に関する様々な特性およびデータを比較しており、この中で基準の図とは本出願の中の図である。比旋光度データは旋光分析により得たもので、化合物は589nm（ナトリウムライン）を使用して、設定濃度 $c = 1$ でメタノールに溶解した。化合物の溶解により、化合物はもはや結晶形態ではない、よって当業者であれば、表42の比旋光度とは非結晶化合物のものを指すということを理解していることを理解されたい。

40

50

【表 6 9】

表 4 2
形態 A および A' の物理的特性

| | (R)-アミスルプリド 形態 A | (S)-アミスルプリド 形態 A' |
|----------------------------|---|--|
| 固相の数 | 1 | 1 |
| 融点, °C | 102 | 102 |
| DSCサーモグラフ | 図 11A | 図 12A |
| XRPDパターン | 図 11B | 図 12B |
| 顕微鏡像画像 | 図 11C | 図 12C |
| 比旋光度 | $[\alpha]^{20}_D = 5.1 \cdot 10^1$ (MeOH, c=1) | $[\alpha]^{20}_D = -5.0 \cdot 10^1$ (MeOH, c=1) |
| 溶解度 (mg/mL): | | |
| 水 (溶液 pH) | 2 (10.2) | 2 (10.3) |
| 0.05 M 酢酸塩バッファー (溶液 pH) | > 100 (4.5) | > 100 (4.5) |
| 酢酸エチル | 3.9 | 3.9 |
| アセトン/MtBE 1:4 | 8 | 8 |
| アセトン/MtBE 1:9 | 2 | 2 |
| シミュレートした胃液 (酵素なし) | > 100 (pHは1.1に調整) | > 100 (pHは1.2に調整) |
| シミュレートした腸液 (酵素なし) | > 100 (pHは6.7に調整) | > 100 (pHは6.9に調整) |

10

20

【0490】

様々な実施態様において、形態 A は、2 シータに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含む XRPD パターンにより特徴付けられる (R)-アミスルプリドの結晶形態である。様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドの結晶形態は、2 シータに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 、および $29.3 \pm 0.2^\circ$ におけるピークから選択される、その XRPD パターンの 3 つまたはそれよりも多くのピークにより特徴付けられる。様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドの形態 A は、図 11 B と実質的に一致した XRPD パターンにより特徴付けられる。

30

【0491】

様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドの結晶形態 A は、以下の特性：2 シータに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $15.4 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含む XRPD パターン、 102 ± 3 の融点、約 99% より大きいキラル純度、約 99% より大きい化学純度、約 1000 ppm 未満の残留溶媒含有量、により特徴付けられ、実質的に非吸湿性である。

40

【0492】

様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドの結晶形態 A は、以下の特性：2 シータに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $15.4 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含む XRPD パターン、ならびに以下のうちの 1 つまたは複数：

(a) 2 シータに関して、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ および $29.3 \pm 0.2^\circ$ においてピークをさらに含む粉末 X 線回折パターン；

(b) 2 シータに関して、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、および $23.2 \pm$

50

0.2°においてピークをさらに含む粉末X線回折パターン；

(c) 102 ± 3 の融点；

(d) 101 ± 3 においてピークを含む示差走査熱量測定サーモグラム；

(e) 図11Aと実質的に一致している示差走査熱量測定サーモグラム；

(f) 約：(i) 90%、(ii) 95%、(iii) 97%、(iv) 99%、(v) 99.5%、(vi) 99.7%、または(vii) 99.9%より大きいキラル純度；

(g) 約：(i) 80%、(ii) 90%、(iii) 95%、(iv) 97%、(v) 99%、(vi) 99.5%、(vii) 99.7%、または(viii) 99.9%より大きい化学純度；

(h) 約：(i) 8000 ppm、(ii) 6000 ppm、(iii) 4000 ppm、(iv) 2000 ppm、(v) 1000 ppm、(vi) 800 ppm、または500 ppm未満の量で存在する残留溶媒；ならびに

(i) 25 で0~95%の相対湿度にわたりスキャンした、動的蒸気吸着(DVS)で測定した場合、約(i) 2%、(ii) 1%、(iii) 0.5%、または(iv) 0.4%未満の水分収着等温線における最大質量変化により特徴付けられる。

【0493】

様々な実施態様において、(S)-アミスルプリドの結晶形態A'は、2シートに関して、7.0 ± 0.2°、9.7 ± 0.2°、および19.4 ± 0.2°においてピークを含むXRPDパターンにより特徴付けられる。様々な実施態様において、(S)-アミスルプリドの結晶形態は、2シートに関して、7.0 ± 0.2°、9.7 ± 0.2°、15.4 ± 0.2°、19.4 ± 0.2°、20.1 ± 0.2°、21.0 ± 0.2°、23.2 ± 0.2°、および29.3 ± 0.2°におけるピークから選択される、そのXRPDパターンの3つまたはそれよりも多くのピークにより特徴付けられる形態A'である。様々な実施態様において、(S)-アミスルプリドの形態A'は、図12Bと実質的に一致しているXRPDパターンにより特徴付けられる。

【0494】

様々な実施態様において、(S)-アミスルプリドの結晶形態A'は、以下の特性：2シートに関して、7.0 ± 0.2°、9.7 ± 0.2°、および15.4 ± 0.2°においてピークを含むRPDパターン、102 ± 3 の融点、約99%より大きいキラル純度、約99%より大きい化学純度、約1000 ppm未満の残留溶媒含有量により特徴付けられ、実質的に非吸湿性である。

【0495】

様々な実施態様において、(S)-アミスルプリドの結晶形態A'は、以下の特性：2シートに関して、7.0 ± 0.2°、9.7 ± 0.2°、および15.4 ± 0.2°においてピークを含むXRPDパターン、ならびに以下のうちの2つまたはそれよりも多く：(a) 2シートに関して、19.4 ± 0.2°および29.3 ± 0.2°においてピークをさらに含む粉末X線回折パターン；

(b) 2シートに関して、20.1 ± 0.2°、21.0 ± 0.2°、および23.2 ± 0.2°においてピークをさらに含む粉末X線回折パターン；

(c) 102 ± 3 の融点；

(d) 101 ± 3 においてピークを含む示差走査熱量測定サーモグラム；

(e) 図12Aと実質的に一致している示差走査熱量測定サーモグラム；

(f) 約：(i) 90%、(ii) 95%、(iii) 97%、(iv) 99%、(v) 99.5%、(vi) 99.7%、または(vii) 99.9%より大きいキラル純度；

(g) 約：(i) 80%、(ii) 90%、(iii) 95%、(iv) 97%、(v) 99%、(vi) 99.5%、(vii) 99.7%、または(viii) 99.9%より大きい化学純度；

(h) 約：(i) 8000 ppm、(ii) 6000 ppm、(iii) 4000 ppm、(iv) 2000 ppm、(v) 1000 ppm、(vi) 800 ppm、または500 ppm未満の量で存在する残留溶媒；ならびに

(i) 25 で0~95%の相対湿度にわたりスキャンした、動的蒸気吸着(DVS)で測定した場合、約(i) 2%、(ii) 1%、(iii) 0.5%、または(iv) 0.4%未満の水分収着等温線における最大質量変化により特徴付けられる。

0 ppm未満の量で存在する残留溶媒；ならびに

(i) 25 で0～95%の相対湿度にわたりスキャンした、動的蒸気吸着 (D V S) で測定した場合、約 (i) 2%、(i i) 1%、(i i i) 0.5%、または (i v) 0.4%未満の水分収着等温線の最大質量変化により特徴付けられる。

【 0 4 9 6 】

様々な実施態様において、形態 A の結晶エナンチオマーアミスルプリドは、少なくとも部分的に、2シートに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含み、2シートに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ におけるピークのうちの最も高いピークの約5%超の高さを有する、 $6.6 \pm 0.3^\circ$ におけるピークを有さない X R P D パターンを有することにより特徴付けられる。

10

【 0 4 9 7 】

様々な実施態様において、形態 A ' の結晶エナンチオマーアミスルプリドは、少なくとも部分的に、2シートに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含み、2シートに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ におけるピークのうちの最も高いピークの約5%超の高さを有する、 $6.6 \pm 0.3^\circ$ においてピークを有さない X R P D パターンを有することにより特徴付けられる。

【 0 4 9 8 】

様々な実施態様において、X R P D 情報およびパターンを使用して、形態 A および A ' を特徴付ける。図 1 1 B および 1 2 B の X R P D パターンを使用して (R) - アミスルプリド形態 A および (S) - アミスルプリド形態 A ' をそれぞれ特徴付ける。表 4 3 ~ 4 6 は、形態 A および A ' に対して得られる X R P D パターンについてのさらなる情報および詳細を示す。

20

【 0 4 9 9 】

(R) - アミスルプリド形態 A (図 1 1 B) と (S) - アミスルプリド形態 A ' (図 1 2 B) の X R P D パターンは両方とも、2シートに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 、および $29.3 \pm 0.2^\circ$ において突出したピークを示す。

30

【 0 5 0 0 】

様々な実施態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの形態 A は、2シートに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $15.4 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含む粉末 x 線回折パターンにより特徴付けられる。一部の実施態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの形態 A は、2シートに関して、 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ においてピークをさらに含む粉末 x 線回折パターンによりさらに特徴付けられる。一部の実施態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの形態 A は、2シートに関して、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、および $20.1 \pm 0.2^\circ$ においてピークをさらに含む粉末 x 線回折パターンによりさらに特徴付けられる。一部の実施態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの形態 A は、2シートに関して、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、および $23.2 \pm 0.2^\circ$ においてピークをさらに含む粉末 x 線回折パターンによりさらに特徴付けられる。

40

【 0 5 0 1 】

様々な実施態様において、(S) - (-) - アミスルプリドの形態 A ' は、2シートに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $15.4 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含む粉末 x 線回折パターンにより特徴付けられる。一部の実施態様において、(S) - (-) - アミスルプリドの形態 A ' は、2シートに関して、 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ においてピークをさらに含む粉末 x 線回折パターンによりさらに特徴付けられる。一部の実施態様において、(S) - (-) - アミスルプリドの形態 A ' は、

50

2シートに関して、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、および $20.2 \pm 0.2^\circ$ においてピークをさらに含む粉末X線回折パターンによりさらに特徴付けられる。一部の実施態様において、(S) - (-) - アミスルブリドの形態A'は、2シートに関して、 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、および $23.2 \pm 0.2^\circ$ においてピークをさらに含む粉末X線回折パターンによりさらに特徴付けられる。

図11Aおよび12AのDSCサーモグラムは、TA Instruments Q100示差走査熱量計を使用して得た。密閉皿内で、50 mL / 分の窒素パージ下、加熱速度10 / 分で、開始温度25 から最終温度150 または200 まで各試料を加熱した。

【0502】

図11Cおよび12Cの顕微鏡画像は、Nikon Microphot 偏光顕微鏡を使用して得た。試料は、Isopar G / 3%レシチン内で調製し、クォーター波長板を有する交差偏光を使用して画像化した。

【0503】

図11Bおよび12BのXRPDパターンは、Cu照射を使用するRigaku MiniFlex II Desktop X線回折計を使用して実施した。管電圧およびアンペア数は30 kVおよび15 mAにそれぞれ設定した。散乱スリットを 1.25° に固定し、受光スリットを0.3 mmに固定した。回折照射をNaIシンチレーション検出器で検出した。 $3 \sim 45^\circ$ の 2θ で、ステップサイズ $0.02 \sim 0.05^\circ$ で $1.0^\circ / \text{分}$ の 2θ 連続スキャンを使用した。Jade 8.5.4を使用して、データを収集し、分析した。各試料は、低バックグラウンドの円形の0.1 mm刻みの試料ホルダー内にこれを配置することにより、分析用に調製した。図11Bおよび12Bでは、2シート角度(単位:度)(x軸)を、ピーク強度に対して毎秒の計数率に関してプロットしている(y軸)。

【0504】

(R) - アミスルブリド形態Aの結晶

【0505】

単結晶構造の決定のため、約 $0.25 \times 0.04 \times 0.02 \text{ mm}^3$ のサイズの無色の針をランダムな配向性でポリマーループ上に固定した。銅アノードマイクロフォーカスX線封入管(Cu K α = 1.54184 \AA)およびDectris Pilatus 3 R 200 K ハイブリッドピクセルアレイ検出器を備えたRigaku SuperNova回折計で初期検査およびデータ収集を実施した。データ収集用のセル定数および配向マトリックスは、 $3.5080^\circ < 2\theta < 77.2950^\circ$ の範囲の16528反射の設定角度を使用して最小二乗法による精密化から得た。温度100 Kにおいて最大回折角度(2θ) 155.296° までデータを収集した。合計35826反射を収集し、このうち12849が極めてまれであった。ローレンツおよび偏光補正をデータに適用した。線吸収係数はCu K α 照射に対して 1.728 mm^{-1} である。CRYSA LIS PROを使用した試験に基づく吸収補正を適用した(Crysalis Pro 1.171.38.41 r (Rigaku Oxford Diffraction, 2015))。透過係数は $0.659 \sim 1.000$ の範囲であった。同等の反射の強度を平均した。平均化に対する一致因子は強度に基づき5.72%であった。

【0506】

算出されたXRPDパターンは、MERCURYを使用したCu照射ならびに単結晶構造からの原子座標、空間群、および単位格子パラメーターについて得られた(Macrae, C. F. et al., J. J. Appl. Cryst., 2006, 39, 453-457)。単結晶データは低温(100 K)で収集されるため、特に高い回折角度において、低温データから算出されたパターンと室温試験による粉末回折パターンとの間でのピークシフトは明白であり得ることを理解されたい。図29は、形態Aの算出されたXRPDパターンを示している。

【0507】

様々な実施態様において、(R) - アミスルブリド形態A結晶の結晶系は三斜晶であり

10

20

30

40

50

、空間群は P 1 である。図 1 1 C を参照すると、顕微鏡法により、固体は長針状の複屈折性球晶からなっていた。結晶データおよび結晶学的データ収集パラメーターのさらなる詳細を表 4 3 に要約し、図 1 1 B の試験による X R P D のピーク一覧を表 4 4 に列挙する。形態 A の算出された X R P D パターンが図 2 9 に示されている。

【 0 5 0 8 】

一部の実施態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの結晶形態は、P 1 空間群および格子式単位 (Z) 4 を有する単結晶 x 線回折により特徴付けられる。一部の実施態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの結晶形態は、以下の単位格子パラメーターを有する： a が約 1 2 . 3 であり、b が約 1 2 . 8 であり、c が約 1 4 . 1 であり、 β が約 6 4 . 0 ° であり、 γ が約 7 3 . 4 ° であり、 α が約 7 5 . 9 ° である。

10

20

30

40

50

【表 7 0】

表 4 3

(R)-アミスルプリド形態A単結晶データおよびデータ収集パラメーター

| | |
|---|---|
| 実験式 | C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₄ S |
| 分子量 (g mol ⁻¹) | 369.47 |
| 温度(K) | 100 |
| 波長 (Å) | 1.54184 |
| 結晶系 | 三斜晶 |
| 空間群 | <i>P</i> 1 |
| 単位格子パラメーター | |
| <i>a</i> = 12.3348(4) Å | $\alpha = 64.033(4)^\circ$ |
| <i>b</i> = 12.8343(6) Å | $\beta = 73.431(3)^\circ$ |
| <i>c</i> = 14.1403(6) Å | $\gamma = 75.881(3)^\circ$ |
| 単位格子体積(Å ³) | 1910.47(15) |
| 格子式単位、 <i>Z</i> | 4 |
| 計算密度(g cm ⁻³) | 1.285 |
| 吸収係数(mm ⁻¹) | 1.728 |
| F(000) | 792 |
| 結晶サイズ (mm ³) | 0.25 × 0.04 × 0.02 |
| 格子の測定に対して使用される反射 | 16528 |
| 格子の測定に対する θ 範囲 | 3.5080° - 77.2950° |
| 収集した全反射 | 35826 |
| 指数範囲 | -15 ≤ <i>h</i> ≤ 15; -16 ≤ <i>k</i> ≤ 16; -17 ≤ <i>l</i> ≤ 17 |
| データ収集に対する θ 範囲 | $\theta_{\min} = 3.552^\circ$, $\theta_{\max} = 77.648^\circ$ |
| θ_{\max} に対する完全性 | 97.6% |
| $\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ に対する完全性 | 99.8% |
| 吸収補正 | マルチスキャン |
| 透過係数範囲 | 0.659-1.000 |
| 精密化方法 | <i>F</i> ² に対する全マトリックス最小二乗法 |
| 独立した反射 | 12849 [<i>R</i> _{int} = 0.0572, <i>R</i> _{σ} = 0.0533] |
| 反射[$\Delta 2\sigma(h)$] | 11460 |
| 反射/制限/パラメーター | 12849 / 3 / 954 |
| <i>F</i> ² に対する適合度 | <i>S</i> = 1.02 |
| 最終残留物 [$\Delta 2\sigma(h)$] | <i>R</i> = 0.0607, <i>R</i> _w = 0.1675 |
| 最終残留物[すべての反射] | <i>R</i> = 0.0658, <i>R</i> _w = 0.1739 |
| 最大拡散ピークおよびホール (eÅ ⁻³) | 0.640, -0.670 |
| 最大/平均シフト/標準的不確実性 | 0.000 / 0.000 |
| 絶対構造の決定 | フラックパラメーター: 0.009(18) ホフトパラメーター: 0.007(12) フリーデルカバレッジ: 60.2% |

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 1】

表 4 4

(R)-アミスルブライド形態AのXRPD (図11B)ピークのリスト

| 2シータ | 相対的高さ |
|-------|-------|
| 7.00 | 75 |
| 7.42 | 1.6 |
| 9.34 | 26.9 |
| 9.72 | 68.3 |
| 9.95 | 1.5 |
| 11.00 | 6.7 |
| 11.66 | 1.2 |
| 12.72 | 2.3 |
| 13.26 | 11.3 |
| 13.90 | 5.2 |
| 14.41 | 4.8 |
| 14.72 | 13.5 |
| 14.90 | 31 |
| 15.40 | 100 |
| 15.94 | 4 |
| 16.64 | 7.9 |
| 16.92 | 28 |
| 17.44 | 14.8 |
| 17.70 | 4 |
| 18.66 | 7.5 |
| 19.04 | 29.3 |
| 19.42 | 87 |
| 20.12 | 63.7 |
| 20.98 | 34.8 |
| 21.62 | 3.5 |
| 21.88 | 7.8 |
| 22.32 | 3.8 |
| 22.61 | 2.5 |
| 23.22 | 89.3 |
| 24.34 | 8.1 |
| 24.80 | 8.7 |
| 25.26 | 3 |
| 25.56 | 17 |
| 25.78 | 4.3 |
| 26.20 | 3.2 |
| 26.68 | 15.8 |
| 27.10 | 11.3 |
| 28.12 | 3.5 |
| 28.28 | 2.6 |

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 2】

| | |
|-------|------|
| 28.82 | 5.2 |
| 29.26 | 42.2 |
| 29.56 | 5.9 |
| 29.76 | 3.7 |
| 30.32 | 1.9 |
| 30.92 | 1.7 |
| 31.02 | 2.6 |
| 31.70 | 4.3 |
| 31.94 | 3.8 |
| 32.26 | 2.2 |
| 32.84 | 8.9 |
| 33.22 | 2.7 |
| 34.16 | 2.7 |
| 34.55 | 2.2 |
| 34.97 | 1.7 |
| 35.24 | 1.1 |
| 35.48 | 0.9 |
| 35.76 | 2.9 |
| 37.00 | 1.9 |
| 37.44 | 1.3 |
| 38.58 | 3.2 |
| 38.88 | 3.4 |
| 39.50 | 1.6 |
| 39.76 | 2.1 |
| 40.38 | 2.5 |
| 40.80 | 3.7 |
| 41.39 | 1.4 |
| 41.68 | 1.5 |
| 42.68 | 3.7 |
| 43.28 | 2.8 |
| 43.52 | 4.7 |

10

20

30

【 0 5 0 9 】

(S) - アミスルブリド形態 A ' の結晶

【 0 5 1 0 】

単結晶構造の決定のため、約 $0.20 \times 0.04 \times 0.02 \text{ mm}^3$ のサイズの無色の針をランダムな配向性でポリマーループ上に固定した。銅アノードマイクロフォーカス X 線封入管 (Cu K $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) および Dectris Pilatus 3 R 200 K ハイブリッドピクセルアレイ検出器を備えた Rigaku SuperNova 回折計で初期検査およびデータ収集を実施した。データ収集用のセル定数および配向マトリックスは、 $3.5170^\circ < \theta < 77.9740^\circ$ の範囲の 14943 反射の設定角度を使用して最小二乗法による精密化から得た。温度 100 K において最大回折角度 (2θ) 156.71° までデータを収集した。合計 36278 反射を収集し、このうち 12840 が極めてまれであった。ローレンツおよび偏光補正をデータに適用した。線吸収係数は Cu K λ 照射に対して 1.728 mm^{-1} である。CRYSA LIS PRO を使用

40

50

した試験に基づく吸収補正を適用した (C r y s A l i s P r o 1 . 1 7 1 . 3 8 . 4 1 r (R i g a k u O x f o r d D i f f r a c t i o n , 2 0 1 5)) 。透過係数は 0 . 7 9 1 ~ 1 . 0 0 0 の範囲であった。同等の反射の強度を平均した。平均化に対する一致因子は強度に基づき 5 . 8 3 % であった。

【 0 5 1 1 】

算出された X R P D パターンは、M E R C U R Y を使用した C u 照射ならびに単結晶構造からの原子座標、空間群、および単位格子パラメータについて得られた (M a c r a e , C . F . e t a l . , J . J . A p p l . C r y s t . , 2 0 0 6 , 3 9 , 4 5 3 - 4 5 7) 。単結晶データは低温 (1 0 0 K) で収集されるため、特に高い回折角度において、低温データから算出されたパターンと室温試験による粉末回折パターンとの間でのピークシフトは明白であり得ることを理解されたい。図 3 0 は、形態 A ' の算出された X R P D パターンを示している。

10

【 0 5 1 2 】

様々な実施態様において、(S) - アミスルプリド形態 A ' 結晶の結晶系は三斜晶であり、空間群は P 1 である。図 1 2 C を参照すると、顕微鏡法により、固体は長針状の複屈折性球晶からなっていた。結晶データおよび結晶学的データ収集パラメータのさらなる詳細を表 4 5 に要約し、図 1 2 B の試験による X R P D のピーク一覧を表 4 6 に列挙する。形態 A ' の算出された X R P D パターンが図 3 0 に示されている。

【 0 5 1 3 】

一部の実施態様において、(S) - (-) - アミスルプリドの結晶形態は、P 1 空間群および格子式単位 (Z) 4 を有する単結晶 x 線回折により特徴付けられる。一部の実施態様において、(S) - (-) - アミスルプリドの結晶形態は、以下の単位格子パラメータを有する：a が約 1 2 . 4 であり、b が約 1 2 . 8 であり、c が約 1 4 . 1 であり、 β が約 6 4 . 2 ° であり、 γ が約 7 3 . 6 ° であり、 α が約 7 5 . 8 ° である。

20

30

40

50

【表 7 2】

表 4 5

(S)-アミスルプリド形態A' の単結晶データおよびデータ収集パラメーター

| | |
|---|--|
| 実験式 | C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₄ S |
| 式量(g mol ⁻¹) | 369.47 |
| 温度(K) | 100 |
| 波長(Å) | 1.54184 |
| 結晶系 | 三斜晶 |
| 空間群 | P1 |
| 単位格子パラメーター | |
| $a = 12.3795(4)$ Å | $\alpha = 64.246(3)^\circ$ |
| $b = 12.7526(4)$ Å | $\beta = 73.598(3)^\circ$ |
| $c = 14.1438(4)$ Å | $\gamma = 75.797(3)^\circ$ |
| 単位格子体積(Å ³) | 1909.71(11) |
| 格子式単位、Z | 4 |
| 算出密度(g cm ⁻³) | 1.285 |
| 吸収係数(mm ⁻¹) | 1.728 |
| F(000) | 792 |
| 結晶サイズ(mm ³) | 0.2 × 0.04 × 0.02 |
| 格子の測定に対して使用される反射 | 14943 |
| 格子の測定に対する θ 範囲 | 3.5170° -77.9740° |
| 収集した全反射 | 36278 |
| 指数範囲 | -15 ≤ h ≤ 14; -16 ≤ k ≤ 16; -17 ≤ l ≤ 17 |
| データ収集に対する θ 範囲 | $\theta_{\min} = 3.542^\circ$, $\theta_{\max} = 78.355^\circ$ |
| θ_{\max} に対する完全性 | 97.6% |
| $\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ に対する完全性 | 99.9% |
| 吸収補正 | マルチスキャン |
| 透過係数範囲 | 0.791-1.000 |
| 精密化方法 | F^2 に対する全マトリックス最小二乗法 |
| 独立した反射 | 12840 [$R_{\text{int}} = 0.0583$, $R_\sigma = 0.0539$] |
| 反射[$\Delta 2\sigma(I)$] | 11066 |
| 反射/制限/パラメーター | 12840 / 3 / 956 |
| F^2 に対する適合度 | $S = 1.08$ |
| 最終残留物[$\Delta 2\sigma(I)$] | $R = 0.0613$, $R_w = 0.1732$ |
| 最終残留物[すべての反射] | $R = 0.0694$, $R_w = 0.1817$ |
| 最大拡散ピークおよびホール(e Å ⁻³) | 0.470, -0.468 |
| 最大/平均シフト/標準的不確実性 | 0.000 / 0.000 |
| 絶対構造の決定 | フラックパラメーター: 0.008(18) ホフトパラメーター: 0.019(12) フリーデルカバレッジ: 58.8% |

10

20

30

40

50

【表 7 3】

表 4 6

(S)-アミスルプリド形態A' のXRPD(図12B)ピークのリスト

| 2シータ | 相対的高さ |
|-------|-------|
| 7.02 | 100 |
| 9.34 | 28 |
| 9.74 | 62 |
| 11.05 | 5.6 |
| 13.28 | 15.2 |
| 13.94 | 7.8 |
| 14.92 | 20 |
| 15.42 | 66.2 |
| 16.90 | 23.9 |
| 17.44 | 8.9 |
| 18.68 | 7.4 |
| 19.08 | 34.2 |
| 19.44 | 74.4 |
| 20.16 | 70 |
| 21.00 | 41.2 |
| 21.9 | 12 |
| 22.36 | 3.1 |
| 23.20 | 72.1 |
| 24.34 | 5.7 |
| 24.87 | 7 |
| 25.60 | 16.9 |
| 25.84 | 6.2 |
| 26.17 | 2.3 |
| 26.70 | 14.8 |
| 27.12 | 12.1 |
| 28.12 | 5.2 |
| 29.28 | 40.4 |
| 30.36 | 2.2 |
| 31.84 | 3.8 |
| 32.30 | 2.4 |
| 32.84 | 9 |
| 33.26 | 3.7 |
| 34.17 | 2.5 |
| 34.64 | 2 |
| 35.10 | 1.8 |
| 35.84 | 2.8 |
| 36.14 | 1.6 |
| 37.00 | 1.6 |
| 37.48 | 2.1 |
| 38.60 | 4.8 |
| 38.94 | 5.2 |
| 39.52 | 1.6 |
| 39.75 | 2.1 |
| 40.38 | 4.1 |
| 40.76 | 4.2 |
| 41.48 | 1.8 |
| 42.76 | 3.6 |
| 43.50 | 5.7 |
| 44.12 | 1.1 |

10

20

30

【0514】

40

様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドの結晶形態Aは2シータに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ のうちの2つまたはそれよりも多くにおいてピークを含むXRPDパターン、ならびに 101 ± 3 においてピークを有するDSCサーモグラムにより特徴付けられる。様々な好ましい実施態様において、DSCサーモグラムは 101 ± 3 においてシングルピークを有する。

【0515】

様々な実施態様において、(R)-アミスルプリドの結晶形態Aは、2シータに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ のうちの2つまたはそれよりも多くにおいてピークを含むXRPDパターン、ならびに図11Aと実質的に一致している示差走査熱量測定サーモグラムにより特徴付けられる。

50

【0516】

様々な実施態様において、(S)-アミスルプリドの結晶形態A'は、2シートに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ のうちの2つまたはそれよりも多くにおいてピークを含むXRPDパターン、ならびに 101 ± 3 においてピークを有するDSCサーモグラムにより特徴付けられる。様々な好ましい実施態様において、DSCサーモグラムは 101 ± 3 においてシングルピークを有する。

【0517】

様々な実施態様において、(S)-アミスルプリドの結晶形態A'は、2シートに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ のうちの2つまたはそれよりも多くにおいてピークを含むXRPDパターン、ならびに図12Aと実質的に一致している示差走査熱量測定サーモグラムにより特徴付けられる。

10

【0518】

様々な実施態様において、エナンチオマーのアミスルプリドの結晶形態AおよびA'は実質的に非吸湿性である。様々な実施態様において、形態Aの結晶(R)-アミスルプリドは、25で0~95%相対湿度にわたりスキャンした、動的蒸気吸着(DVS)で測定した水分収着等温線において約2%未満、約1%未満、または約0.5%未満の最大質量変化を有する。様々な実施態様において、形態A'の結晶(S)-アミスルプリドは、25で0~95%相対湿度にわたりスキャンした、動的蒸気吸着(DVS)で測定した水分収着等温線において約2%未満、約1%未満、または約0.5%未満の最大質量変化を有する。

20

【0519】

図12Dは、 19.077 mg の(S)-アミスルプリド結晶形態A'に対するDVS水分収着等温線を示し、表47は、図12Dにプロットされたデータを列挙している。見て取れるように、結晶(S)-アミスルプリド形態A'は、実質的に非吸湿性であり、0.35%のみの最大質量変化を示している。

30

40

50

【表 7 4】

表 4 7
 図 1 2 D の (S) - アミスルプリド形態 A' の DVS 水分収着等温線

| 相対湿度% | 質量変化(wt%) | 時間/ステップ(分) |
|-------|-----------|------------|
| 0 | 0.00 | 60.72 |
| 10 | 0.03 | 33.25 |
| 20 | 0.05 | 31.89 |
| 30 | 0.07 | 32.20 |
| 40 | 0.09 | 31.53 |
| 50 | 0.11 | 31.95 |
| 60 | 0.13 | 31.87 |
| 70 | 0.16 | 31.10 |
| 75 | 0.18 | 31.28 |
| 80 | 0.19 | 31.43 |
| 90 | 0.25 | 31.97 |
| 95 | 0.34 | 32.77 |
| 95 | 0.35 | 36.47 |
| 90 | 0.28 | 31.35 |
| 80 | 0.17 | 32.11 |
| 75 | 0.16 | 31.01 |
| 70 | 0.14 | 31.50 |
| 60 | 0.11 | 32.10 |
| 50 | 0.08 | 32.12 |
| 40 | 0.07 | 31.41 |
| 30 | 0.05 | 62.67 |
| 20 | 0.03 | 32.05 |
| 10 | 0.01 | 31.00 |
| 1 | -0.01 | 32.02 |

10

20

30

【 0 5 2 0 】

様々な態様において、形態 A および形態 A' のエナンチオマーアミスルプリド結晶多形を作製する方法が提供される。以下に記載されている方法の様々な実施態様は新規の結晶形態を生成し、これらの方法の様々な実施態様はそれ自体新規である。

【 0 5 2 1 】

本発明の方法の文脈で使用される場合、「形態 A」または「形態 A'」という用語は、2 シータに関して、少なくとも $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ においてピーク、ならびに $15.4 \pm 0.2^\circ$ および / または $19.4 \pm 0.2^\circ$ における 1 つまたは複数のピークを含み；好ましくは、2 シータに関して： $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 、および $29.3 \pm 0.2^\circ$ のうちの 2 つまたはそれよりも多くにおいて追加のピークを含む粉末 X 線結晶パターンを有し；様々な好ましい実施態様において、(R) - アミスルプリドの場合、図 1 1 B と実質的に一致している、および (S) - アミスルプリドの場合、図 1 2 B と実質的に一致している粉末 X 線結晶パターンを有する、エナンチオマーのアミスルプリドの結晶形態を生成する方法を指す。

40

【 0 5 2 2 】

特定の結晶形態の高収率、よってその結晶形態の高い純度を生成することは、多くの場合、非晶質生成物の形成、および例えば、動力学的に好まれ得る他の結晶形態により制限

50

される。結晶エナンチオマーアミスルプリドを作製することは、結晶ラセミアミスルプリド生成する方法を含む、従来の方法が非結晶（非晶質の）エナンチオマーのアミスルプリドを生じるという事実により複雑となることが試験を介して発見された。

【0523】

ある特定のエナンチオマーアミスルプリド溶媒和物を中間体として形成し、これに続いて遊離塩基へと変換することによって、エナンチオマーアミスルプリド出発材料の90重量%超、95重量%超、97重量%超、99重量%超；または99.5重量%超であるエナンチオマーアミスルプリドの結晶形態（2シートに関して、少なくとも $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含み、ならびに $15.4 \pm 0.2^\circ$ および/または $19.4 \pm 0.2^\circ$ において1つまたは複数のピークを含む粉末X線結晶パターンを有する）を単離することが可能となることが発見された。

10

【0524】

様々な実施態様において、2シートに関して、少なくとも $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含み、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ および/または $19.4 \pm 0.2^\circ$ において1つまたは複数のピークを含むXRPDパターンにより特徴付けられる結晶エナンチオマーアミスルプリドを作製する方法は、(a) (R)-アミスルプリドまたは(S)-アミスルプリドのいずれかを出発材料として準備するステップであって、結晶(R)-アミスルプリドが所望の生成物の場合、(R)-アミスルプリドが出発材料として準備され、結晶(S)-アミスルプリドが所望の生成物の場合、(S)-アミスルプリドを出発材料として準備するステップ；(b) 出発材料を第1の溶媒で溶媒和するステップであって、第1の溶媒が5個以下の炭素を有するカルボニル含有化合物であるステップ；(c) 水以外の第2の溶媒を添加することにより、第1の溶媒から溶媒和した出発材料を遊離して、約20重量/重量%未満の出発材料溶解度を有する混合物を形成するステップ；次いで、(d) 2シートに関して、少なくとも $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $19.4 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含む粉末X線結晶パターンを有する出発材料の結晶形態を単離するステップを含む。

20

【0525】

様々な実施態様において、本方法は、結晶(R)-アミスルプリドまたは結晶(S)-アミスルプリドをそれぞれ生成するために、(R)-アミスルプリドまたは(S)-アミスルプリドのいずれかを準備することから始まる。本発明の方法のためのエナンチオマー出発材料を得るために、アミスルプリドのエナンチオマーを分離するための多くの許容される方式が存在することを理解されたい。実施例8および10は、エナンチオマーを豊富に含むアミスルプリド出発材料を作製するためのインサイチュの方法を提供する。

30

【0526】

エナンチオマーアミスルプリド出発材料は必ずしも結晶ではなく、多くの場合、非晶質または非晶質と結晶形態の混合物であることを理解されたい。ラセミ出発材料からのエナンチオマーの分離に加えて、本発明の方法に適したエナンチオマー出発材料は直接合成することもできる。

【0527】

出発材料の結晶形態の最終キラル純度は出発材料のキラル純度により制限されることを理解されたい。しかし、様々な実施態様において、本方法は、出発材料のキラル純度以上のキラル純度を有する、出発材料の結晶形態を生成することが判明した。よって、様々な実施態様において、結晶エナンチオマーアミスルプリド（2シートに関して、少なくとも $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含み、および $15.4 \pm 0.2^\circ$ および/または $19.4 \pm 0.2^\circ$ において1つまたは複数のピークを含むXRPDパターンにより特徴付けられる）を作製する本発明の方法は、以下のうちの1つまたは複数を含む前記結晶エナンチオマーアミスルプリドを提供する：出発材料が約90%超のキラル純度を有する場合、約90%超のキラル純度；出発材料が約95%超のキラル純度を有する場合、約95%超のキラル純度；出発材料が約97%超のキラル純度を有する場合、約97%超のキラル純度；出発材料が約99%超のキラル純度を有する場合、約99%超

40

50

のキラル純度。

【0528】

第1の溶媒の適正な選択により、中間体溶媒和物を形成することができ、この中間体溶媒和物をその後遊離塩基に変換すると、アミスルプリド生成物を得ることができ、アミスルプリド生成物の90重量%超、95重量%超、97重量%超、99重量%超；または99.5重量%超が、2シートに関して、少なくとも $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含み、ならびに $15.4 \pm 0.2^\circ$ および/または $19.4 \pm 0.2^\circ$ において1つまたは複数のピークを含むXRPDパターンにより特徴付けられる出発材料の結晶エナンチオマーアミスルプリドの形態であることが予想外に判明した。

【0529】

第1の溶媒は5個以下の炭素を有するカルボニル含有化合物である。好ましくは、第1の溶媒は、3重量%未満、より好ましくは1重量%未満、およびより好ましくは0.5重量%未満の含水量を有する。第1の溶媒中の過剰の水は、適正な結晶化を妨害する、さらには妨げる可能性があることが判明した。このような大きなカルボニルを含有する溶媒の例としてシクロヘキサノンが挙げられる。様々な実施態様において、第1の溶媒はアルデヒド、ケトンまたはエステルである。様々な実施態様において、第1の溶媒は酢酸エチル、酢酸プロピル、またはメチルエチルケトンであり；様々な好ましい実施態様において、第1の溶媒は酢酸エチルである。

【0530】

様々な実施態様において、溶媒和のステップは、例えば、塩基性水溶液の添加による；塩基性化ステップを含む。様々な実施態様において、pHを9.5より高く、好ましくは約10に、様々な実施態様において約9.5～約11の間に上昇させるのに十分な塩基性溶液を加える。様々な実施態様において、炭酸カリウムの水溶液が利用される。塩基性化するために様々な塩基性溶液を使用することができ、これには、これらに限定されないが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが含まれることを理解されたい。

【0531】

様々な実施態様において、溶媒和ステップは、例えば、塩基性化に起因し得るような、任意の水相と、溶媒和ステップの溶媒系の有機相との複数の分離を含み；所望の生成物は有機相へと優先的に分割される。様々な実施態様において、水性/有機溶媒系は30～40に加熱して、分離を促進する。

【0532】

様々な実施態様において、塩基性化の後、有機相を濃縮し、化学量論的過剰な第1の溶媒を1回または複数回加えて、溶媒和物への完全な変換を促進させる。加えて、様々な実施態様において、第1の溶媒の濃縮および添加の繰り返しにより、カールフィッシャー滴定で決定した場合、約1重量%未満の水、約0.7重量%未満の水、または約0.4重量%未満の水を有する濃縮された溶媒和物溶液の生成を促進する。

【0533】

様々な実施態様において、反応混合物は、第2の溶媒の添加前に、所望の結晶形態を播種する（例えば、所望の生成物が形態A'の結晶(S)-アミスルプリドである場合、形態A'の結晶(S)-アミスルプリドを播種）。様々な実施態様において、溶媒和ステップは、例えば、反応混合物に所望の結晶形態を播種し、反応混合物を約40未満、様々な実施態様において約30未満、好ましくは約20未満に冷却することにより、スラリーを形成するステップを含む。

【0534】

エナンチオマー出発材料の溶媒和物の形成後（すなわち、第1の溶媒との(R)-アミスルプリド溶媒和物または第1の溶媒との(S)-アミスルプリド溶媒和物）、溶媒和物をエナンチオマー出発材料から遊離して、2シートに関して、少なくとも $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含み、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ および/または $19.4 \pm 0.2^\circ$ において1つまたは複数のピークを含むXRPDパターンにより特徴付けら

10

20

30

40

50

れる結晶エナンチオマーアミスルプリドの単離を可能にする条件下で、エナンチオマー出発材料の遊離塩基を形成する。様々な実施態様において、第2の溶媒の添加前に、反応混合物に所望の結晶形態を播種する（例えば、所望の生成物が形態A'の結晶(S)-アミスルプリドである場合、形態A'の結晶(S)-アミスルプリドを播種）。様々な実施態様において、遊離ステップは、反応混合物を約40未満に冷却するステップを含む。

【0535】

本明細書で使用される場合、「溶媒和する」という用語は(R)-アミスルプリドまたは(S)-アミスルプリドと溶媒との組み合わせを指す。

【0536】

本明細書で使用される場合、「単離する」および「遊離する」という用語は、それが形成または検出された環境から所望の生成物を分離することを指す。例えば、分離は、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%の所望の生成物を含有する組成物を含むことができる。

10

【0537】

様々な実施態様において、第2の溶媒（水以外）を加えて、約20wt/wt%未満；約10wt/wt%未満；または約5wt/wt%未満の出発材料溶解度を有する混合物を形成する。当業者であれば、様々な実施態様において、第2の溶媒は、所望の生成物に対して混合物の溶解度を低下させることから貧溶媒と考えることができることを理解している。様々な化合物が第2の溶媒として使用することができ、これには、これらに限定されないが、メチルト-ブチルエーテル、トルエン、ヘプタン、イソプロパノールなどが含まれることを理解されたい。様々な実施態様において第2の溶媒はメチルト-ブチルエーテル(MtBE)である。

20

【0538】

様々な手順を使用して、出発材料の所望のエナンチオマーの結晶形態を単離することができる。様々な実施態様において、単離するステップは、以下のうちの1つまたは複数のステップを含む：(a)貧溶媒を添加するステップ；(b)混合物を約30未満、様々な実施態様において約10～約20の間に冷却するステップ；および(c)R-エナンチオマーまたはS-エナンチオマーの種結晶を添加するステップ。様々な実施態様において、単離するステップは、貧溶媒を添加するおよび/または反応混合物を冷却するステップを含む。様々な実施態様において、所望の結晶形態の種結晶が利用され、種結晶は本明細書に提供されている教示を使用して当業者により得ることができる。

30

【0539】

例えば、実施例12は、結晶(R)-アミスルプリドの酢酸エチル溶媒和物を生成する方法を教示している。これら実施例の生成物は、約30より上で乾燥させて、脱溶媒和し、形態Aの結晶(R)-アミスルプリド遊離塩基の結晶および非晶質へと変換する。同様に、例えば、実施例14は結晶(S)-アミスルプリドの酢酸エチル溶媒和物を生成する方法を教示している。これらの実施例の生成物は、記約30より上で乾燥させ、脱溶媒和し、形態A'の結晶(S)-アミスルプリド遊離塩基の結晶および非晶質に変換する。

40

【0540】

様々な実施態様において、結晶形態を単離するステップは、第2の溶媒の添加前に、反応混合物に所望の結晶形態を播種するステップ（例えば、所望の生成物が形態A'の結晶(S)-アミスルプリドである場合、形態A'の結晶(S)-アミスルプリドを播種）を含み、様々な実施態様において、次いで、反応混合物約40未満に、様々な実施態様において約30未満、好ましくは約20未満に冷却することによりスラリーを形成する。

【0541】

50

様々な実施態様において、単離するステップは、エナンチオマーアミスルプリド遊離塩基の所望の結晶形態を含むスラリーを濾過するステップ、固体残渣を第2の溶媒および第1の溶媒を含む溶媒系で洗浄するステップ、ならびに残渣を乾燥させるステップを含む。様々な実施態様において、第2の溶媒の第1の溶媒に対する重量/重量比(第2の溶媒:第1の溶媒)は約1:9より大きく、様々な実施態様において約1:9~約4:1の間である。第2の溶媒がM t B Eであり、第1の溶媒が酢酸エチルである様々な実施態様において、M t B e : 酢酸エチル比は好ましくは約3:1である。

【0542】

様々な実施態様において、2シートに関して、少なくとも $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含み、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ および/または $19.4 \pm 0.2^\circ$ において1つまたは複数のピークを含むXRPDパターンにより特徴付けられる結晶エナンチオマーアミスルプリドを作製するための本発明の方法は、再結晶化を含む。実施例では、再結晶化ステップを示していない例示的方法が「粗製の遊離塩基」を形成すると指摘されているが、この命名法は実施例を区別するためだけに使用されていることを理解されたい。

10

【0543】

再結晶化は、様々な技術で実施することができる。様々な実施態様において、再結晶化のステップは、(a)結晶エナンチオマーアミスルプリド材料を溶媒/貧溶媒溶液に溶解するステップ; (b)出発材料および溶媒/貧溶媒溶液を含む溶液を冷却するステップ; ならびに(c)RまたはSエナンチオマーアミスルプリド材料の種結晶を添加するステップを含む。様々な実施態様において、溶解するステップは、溶液を 40° より高く、約 70° より低い温度、好ましくは約 50° ~約 65° の間、好ましくは約 60° の温度に加熱するステップを含む。

20

【0544】

様々な溶媒/貧溶媒系を使用することができる。例えば、様々な実施態様において、溶媒はアセトンであり、貧溶媒はメチルト-ブチルエーテルである。様々な実施態様において、溶媒はイソプロパノール(IPA)であり、貧溶媒はヘプタンである。当業者で理解されているように、溶媒/貧溶媒系の選択には注意を払わなければならない。例えば、ヘプタンのIPAに対する比が1:1より大きい場合、播種の前にIPA/ヘプタン系の中に第2の液相が形成でき、大量な過剰のIPAが添加された場合、種は溶解し、次いで、ヘプタン貧溶媒の添加および冷却により結晶化し、好ましいIPA:ヘプタン:生成物比は36:32:32であることを発明者らは見出した。

30

【0545】

形態AおよびA'の結晶エナンチオマーアミスルプリド、または2シートに関して、少なくとも $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ においてピークを含む、ならびに $15.4 \pm 0.2^\circ$ および/または $19.4 \pm 0.2^\circ$ において1つまたは複数のピークを含むXRPDパターンにより特徴付けられる形態AおよびA'の結晶エナンチオマーアミスルプリドを作製する様々な実施態様の非限定的例は、実施例8、9、10および11にさらに例示および記載されている。

【0546】

エナンチオマーのアミスルプリドの結晶形態の調製および特性評価の態様、実施態様、および特徴は以下の実施例からさらに理解することができるが、これら実施例は本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

40

【0547】

エナンチオマーアミスルプリドの結晶形態の例

【0548】

エナンチオマーアミスルプリド出発材料は必ずしも結晶ではなく、多くの場合非晶質であるか、または非晶質と結晶形態との混合物であることを理解されたい。ラセミ出発材料からのエナンチオマーの分離に加えて、適切なエナンチオマーの出発材料は直接合成することもできる。

50

【0549】

実施例8：R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド(粗製の遊離塩基)の合成

150gの4-アミノ-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシ安息香酸および200gのアセトンをフラスコ中に配置した。溶液を-9に冷却し、74.3mLのクロロギ酸エチルをフラスコに加えた。次いで、88.9mLの4-メチルモルホリンを1時間にわたって加えた。81.4gの(R)-(1-エチルピロリジン-2-イル)メタンアミンを加え、混合物を16時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、800gの水および300gの酢酸エチルを加えた。混合物を激しく攪拌し、有機層を除去したが、それはR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド出発材料を含んでいた。出発材料を含む溶液を20重量%炭酸カリウム水溶液の添加により塩基性化し、2.5Lの酢酸エチルを加えた。水層を除去した。有機層を水により2回洗浄し、乾燥するまで濃縮した。次いで、800gの酢酸エチルを加え、混合物を濃縮した。これを1回繰り返した。生じた油状物を800gの酢酸エチルに溶解させ、600mLに濃縮した。溶液を30で攪拌すると、スラリーが形成した。生じたスラリーを20に冷却し、激しく攪拌した。600gのメチルト-ブチルエーテルを加え、混合物を攪拌した。次いで、スラリーを濾過し、3:1(重量比)のメチルト-ブチルエーテル:酢酸エチルにより洗浄し、乾燥させた。165gのR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドが結晶性固形物として得られた。

10

20

【0550】

実施例9：R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド(遊離塩基結晶形態A)の再結晶化

603.05gのR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド(実質的に実施例8に従って調製)および500.3gのイソプロパノールを、攪拌子およびストッパーを有するフラスコに加えた。フラスコを40に加熱して、溶液を形成させた。次いで、溶液を研磨濾過し、122.81gのイソプロパノールを使用してフラスコおよび研磨フィルターをすすぎながら、攪拌機、窒素ライン、熱電対、および冷却水を有する40の反応器に移した。603.2gのヘプタンを加え、溶液を激しく攪拌した。反応器を、35のジャケット温度まで冷却し、6.91gのイソプロパノールを反応器に滴加して、透明な溶液を作った。溶液を激しく攪拌し、次いでそれに972mgのR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド(形態A)を播種し、次いで激しく攪拌した。次いで、反応器を20に冷却し、次いで激しく攪拌した。外部ポンプを使用して、1889.24gのヘプタンを加えた。激しい攪拌の後、スラリーを濾過し、15:85(重量比)のイソプロパノール:ヘプタンにより洗浄して、乾燥させた。97%より高いキラル純度および99%より高い化学純度を有する531.7gの結晶形態AのR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドが得られ、約88%の収率を示した。

30

40

【0551】

以下の特徴を有する、実施例9において得られたR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドのNMRスペクトルを図13に示す。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.12 (t, J=7.24 Hz, 3 H) 1.26 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 1.56 - 1.76 (m, 3 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 2.15 - 2.29 (m, 2 H) 2.59 - 2.66 (m, 1 H) 2.81 - 2.90 (m, 1 H) 3.08 - 3.29 (m, 4 H) 3.70 (ddd, J=13.69, 7.24, 2.93 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 5.53 (s, 2 H) 6.22 (s, 1 H) 8.06 (br d, J=4.70 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H).

【0552】

50

図 1 1 A ~ 1 1 C をによれば、図 1 1 A ~ 1 1 C は、実施例 9 において得られた結晶形態 A の R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド、(R) - アミスルプRID のデータを表す。図 1 1 A は、実施例 9 において得られた結晶形態 A の (R) - アミスルプRID の D S C サーマグラムであり；図 1 1 B は、実施例 9 において得られた結晶形態 A の (R) - アミスルプRID の X R P D パターンであり；図 1 1 C は、実施例 8 において得られた結晶形態 A の (R) - アミスルプRID の結晶を示す顕微鏡画像である。

【 0 5 5 3 】

実施例 1 0 : S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (粗製の遊離塩基) の合成 10

1 5 3 g の 4 - アミノ - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシ安息香酸および 7 8 9 g のアセトンを、攪拌子、熱電対、および窒素ラインを備えたフラスコ中に配置した。溶液を - 8 に冷却し、次いで 7 0 . 4 g のクロロギ酸エチルをフラスコに加えた。滴下漏斗をフラスコに取り付け、7 9 . 3 g の 4 - メチルモルホリンを、温度を 0 未満に保ちながら滴加した。混合物を - 8 で激しく攪拌し、次いで 5 5 g の (S) - (1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メタンアミンを滴加した。混合物を 0 で 1 時間激しく攪拌し、周囲温度に温め、次いで周囲温度でさらに激しく攪拌して、S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド出発材料を得た。次いで反応物を最低の体積に濃縮し、8 2 2 g の水、それに続いて 3 1 1 g の酢酸エチルを加えた。混合物を激しく攪拌し、有機層を除去した。溶液を 3 5 に加熱し、7 5 5 g の酢酸エチルおよび 3 2 6 g の 4 0 重量%炭酸カリウム (水溶液) を加えた。混合物を激しく攪拌し、相を分離させ、水層を除去した。次いで、2 9 6 g の水を加え、混合物を激しく攪拌し、相を分離させ、水層を除去した。3 0 2 g の水を加え、混合物を激しく攪拌し、相を分離させ、水層を除去した。有機層を、メカニカルスターラー、熱電対、および窒素ラインを有するフラスコに移した。有機層を乾燥するまで濃縮し、5 3 1 g の酢酸エチルを加えた。激しい攪拌の後、溶液を 4 0 0 m L に濃縮した。次いで、3 0 5 g の酢酸エチルを加え、溶液を 4 0 0 m L に濃縮すると、カールフィッシャー滴定により 0 . 3 5 重量%の水であった。次いで、溶液を 3 0 に冷却し、それに 3 0 0 m g の S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドを播種すると、スラリーが形成した 30

。次いで、溶液を 2 0 に冷却し、激しく攪拌し、4 9 5 g のメチル t - ブチルエーテルを加えた。次いで、スラリーを濾過し、3 : 1 (重量比) のメチル t - ブチルエーテル : 酢酸エチルにより洗浄し、乾燥させた。1 6 0 . 7 g の S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドが結晶性固形物として得られ、約 7 4 % の収率を示した。

【 0 5 5 4 】

実施例 1 1 : S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (遊離塩基結晶形態 A ') の再結晶化 40

3 0 0 . 1 9 g の S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (実質的に実施例 1 0 に従って調製) および 2 4 0 . 2 g のイソプロパノールを、攪拌子およびストッパーを有するフラスコに加えた。フラスコを 4 0 に加熱すると、溶液が形成した。次いで、溶液を研磨濾過し、5 9 . 8 g のイソプロパノールを使用してフラスコおよび研磨フィルターをすすぎながら、攪拌機、窒素ライン、熱電対、および冷却水を有する 4 0 の反応器に移した。3 0 0 . 4 g のヘプタンを加え、溶液を激しく攪拌した。反応器を 3 5 のジャケット温度に冷却し、6 . 9 1 g のイソプロパノールを反応器に滴加して、透明な溶液を作った。溶液を激しく攪拌し、次いでそれに 6 0 2 m g の S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (形態 A ') を播種し、次いでそれを激しく攪拌した。次いで、反応器を 2 0 に冷却し、激しく攪拌した。外部ポンプを使用して、1 3 9 9 . 8 6 g のヘプタンを加えた。激しい 50

攪拌の後、スラリーを濾過し、15 : 85のイソプロパノール : ヘプタンにより洗浄し、乾燥させた。97%より高いキラル純度および98%より高い化学純度を有する、281.03gの結晶形態A'のS-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドが得られ、約91%の収率を示した。

【0555】

以下の特徴を有する、実施例11において得られたS-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドのNMRスペクトルを図14に示す。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.12 - 1.23 (m, 6 H) 1.57 - 1.66 (m, 1 H) 1.68 - 1.80 (m, 2 H) 1.95 (dq, J=12.18, 8.33 Hz, 1 H) 2.20 - 2.36 (m, 2 H) 2.68 (dtd, J=8.61, 6.26, 6.26, 3.91 Hz, 1 H) 2.91 (dq, J=12.08, 7.32 Hz, 1 H) 3.12 - 3.27 (m, 3 H) 3.32 - 3.48 (m, 1 H) 3.60 (dd, J=13.30, 3.91 Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 6.49 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

10

【0556】

図12A ~ 12Cによれば、図12A ~ 12Cは、実施例11において得られた結晶形態A'のS-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド、(S)-アミスルプリドのデータを表す。図12Aは、実施例11において得られた結晶形態A'の(S)-アミスルプリドのDSCサーモグラムであり；図12Bは、実施例11において得られた結晶形態A'の(S)-アミスルプリドのXRPDパターンであり；図12Cは、実施例11において得られた結晶形態A'の(S)-アミスルプリドの結晶を示す顕微鏡画像である。

20

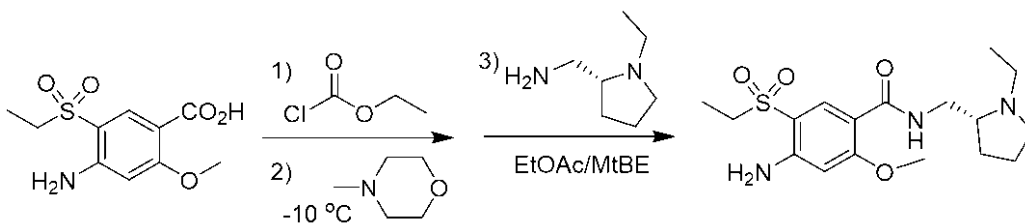
【0557】

実施例12 : R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドの調製の全体概要

概説すると、形態AのR-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドは、2工程 : 工程1 粗製(R)-アミスルプリドの調製 ; および工程2 粗製(R)-アミスルプリドの形態Aの結晶性(R)-アミスルプリドへの再結晶化で調製できる。

【化4】

30



【0558】

工程1、実施例12および13

【0559】

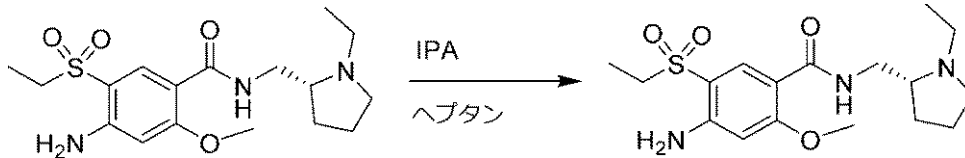
工程1は、概して、4-アミノ-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシ安息香酸をクロロギ酸エチルと混合することおよび次いで(R)-(1-エチルピロリジン-2-イル)メタンアミンと反応させて、R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド塩酸塩を形成することを含む。クロロギ酸メチル、クロロギ酸イソプロピル、およびクロロギ酸イソブチルならびにジメトキシトリアジンクロリドなどの他のカップリング試薬も、カップリング反応を実施するのに好適である。生じた生成物を水中に抽出し、酢酸エチルにより洗浄する。R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド塩酸塩を遊離塩基に転化し、酢酸エチルに溶解させ、塩基および水により洗浄する。次いで、酢酸エチル溶液を乾燥させ、濃縮する。R-

40

50

4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドの酢酸エチル溶媒和物は結晶化し、それを、メチル - t e r t ブチルエーテルの添加により R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (粗製の遊離塩基) に転化させる。次いで、R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (粗製の遊離塩基) を濾過により単離する。

【化 5】



10

【0560】

工程 2、実施例 12 および 13

【0561】

工程 2 は、概して、工程 1 の R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (粗製の遊離塩基) をイソプロパノールに溶解させることおよび研磨濾過することを含む。イソプロパノール溶液を濃縮し、n - ヘプタンにより希釈し、それに形態 A を播種して、R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド遊離塩基結晶が生じる。次いで、混合物を冷却し、濾過して、実質的に形態 A の結晶性 R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドが生じる。

20

【0562】

R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (粗製の遊離塩基) の結晶化の間、酢酸エチル溶媒中の水の量が結晶化に影響し、0.5%未満であることが好ましいことが理解されるべきである。したがって、酢酸エチル溶液の蒸留の間、例えば電流滴定 (カールフィッシャー) などにより含水量をモニタリングすることが好ましい。例えば、様々な実施態様において、電流滴定 (カールフィッシャー) を非水性の過塩素酸滴定により実施したが、その場合、正確に秤量したおよそ 300 mg の試料を約 50 mL の氷酢酸に溶解させ、0.1 N 過塩素酸により滴定し、終点を電位差滴定で決定した。アッセイ計算の前に、試料の重量を含水量および残留溶媒含量に関して補正した。単離した固形物の乾燥もモニタリングすることが好ましい。様々な実施態様において、工程 1 の反応は、反応混合物中の 4 - アミノ - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシ安息香酸の量が 10 A % (ここで、A % は HPLC による面積 % である) 以下であるか、かつ / または反応混合物中の 4 - アミノ - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシ安息香酸の量が 10 mol % 以下である場合に完了したと考える。

30

40

【0563】

実施例 13 : 形態 A の R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドの調製の詳細な概要

工程 1 : - 10 のアセトン中の 4 - アミノ - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシ安息香酸およびクロロギ酸エチルの混合物に、4 - メチルモルホリンを、内部温度を - 5 未満に保つような速度で (発熱) 加える。反応物を 1 時間 - 10 で攪拌し、次いで (R) - (1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メタンアミンを加える。2 時間攪拌した後で、反応混合物を濃縮し、水および酢酸エチルにより希釈する。酢酸エチル層を除去し、水層を炭酸カリウムにより塩基性化する。酢酸エチルを加え、水層を除去する。有機層を水により 2 回洗浄し、濃縮する。混合物を酢酸エチルにより希釈し、酢酸エチル溶液の含

50

水量が 0.5% 未満になるまで濃縮する。溶液に 3:1 で 1 重量% 形態 A を播種し、核形成温度で 2 時間攪拌する。混合物を 20℃ に冷却し、1 時間攪拌する。スラリーをメチル tert ブチルエーテル (MtBE) により希釈し、2 時間 20℃ で攪拌する。懸濁液を濾過し、生成物ケーキを MtBE / 酢酸エチルにより洗浄する。湿潤ケーキを真空下 40 ± 5℃ で恒量まで乾燥させて、R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド (粗製) が生じる。

【0564】

工程 2: イソプロパノールと R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド (粗製) を混合する。混合物を 50℃ に加熱して溶解を達成し、次いでフィルターに通す。濾液を濃縮して、40℃ に冷却する。n-ヘプタンを加え、生じた溶液を 28℃ に冷却し、それに形態 A を播種する。生じたスラリーを 23℃ に冷却し、1.5 時間この温度で攪拌する。さらなる n-ヘプタンを加え、スラリーを 22℃ で 13 時間攪拌する。懸濁液を濾過し、生成物ケーキをイソプロパノール / N-ヘプタンにより洗浄する。湿潤ケーキを真空下 40 ± 5℃ で恒量まで乾燥させて、形態 A の R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドが生じる。

【0565】

実施例 12 および 13 の方法により得られた形態 A の R-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドの NMR スペクトルを図 15A に示し、図 15B は、図 15A の NMR スペクトルに基づく表 48 の帰属に使用したナンバースキームを提供するが、ここで、以下の表記を表 48 に使用する: s: シングレット、d: ダブルレット、br s: ブロードなシングレット、br d: ブロードなダブルレット、d d d: ダブルレットのダブルレットのダブルレット、t: トリプレット、q: クアドルプレット; m: マルチプレット、t t: トリプレットのトリプレット; d q: クアドルプレットのダブルレット。

10

20

30

40

50

【表 7 5】

表 4 8
 図 1 5 A の ^1H NMR スペクトルの帰属

| 炭素 (図15B参照) | 化学シフト | 詳細 |
|----------------|------------------------|--|
| 1 | 1.19-1.20 | t, J=7.24 Hz, 3 H |
| 2 | 3.02-3.08 | q, J=7.43 Hz, 2 H |
| 5 | 6.28 | s, 1 H |
| 8 | 8.45 | s, 1 H |
| 10a,b | 3.18-3.23 3.60-3.66 | ddd, J=13.50, 4.89, 2.74 Hz, 1 H ddd, J=13.69, 7.04, 2.74 Hz, 1 H |
| 11 | 2.53-2.64 | m, 1 H |
| 12a,b | 1.52-1.59 1.79-1.85 | m, 1 H m, 1 H |
| 13 | 1.64-1.69 | m, 2 H |
| 14a,b | 2.09-2.15 3.12-3.17 | m, 1 H m, 1 H |
| 15a,b | 2.18-2.21 2.74-2.81 | m, 1 H dq, J=11.93, 7.37 Hz, 1 H |
| 16 | 1.04-1.06 | t, J=7.04 Hz, 3 H |
| 17 | 3.88 | s, 3 H |
| 18 | 5.71 | s, 2 H |
| 19 | 8.05-8.07 | br dd, J=7.04, 2.35 Hz, 1 H |

10

20

【 0 5 6 6 】

【 0 5 6 7 】

実施例 1 2 および 1 3 の方法により得られた形態 A の R - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドの ^{13}C NMR スペクトルを図 1 6 A に示し、図 1 6 B は、図 1 6 A の ^{13}C NMR スペクトルに基づく表 4 9 の帰属に使用したナンバースキームを提供する。

30

40

50

【表 7 6】

表 4 9
 図 1 6 A の ^{13}C NMR スペクトルの帰属

| 化学シフト (ppm) | 帰属 (図16B参照) |
|-------------|----------------|
| 7.15 | 1 |
| 49.45 | 2 |
| 112.24 | 3 |
| 111.83 | 4 |
| 98.53 | 5 |
| 162.44 | 6 |
| 150.84 | 7 |
| 136.04 | 8 |
| 164.17 | 9 |
| 41.29 | 10 |
| 62.14 | 11 |
| 28.39 | 12 |
| 22.82 | 13 |
| 53.54 | 14 |
| 47.82 | 15 |
| 14.14 | 16 |
| 56.03 | 17 |

10

20

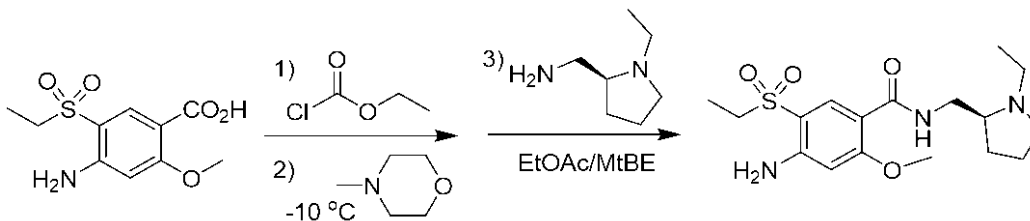
【0568】

実施例 1 4 : S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドの調製の全体概要

概説すると、形態 A ' の S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドは 2 工程 : 工程 1 粗製 (S) - アミスルプリドの調製 ; および工程 2 粗製 (S) - アミスルプリドの形態 A ' の結晶性 (S) - アミスルプリドへの再結晶化で調製できる。

30

【化 6】



40

【0569】

工程 1、実施例 1 4 および 1 5

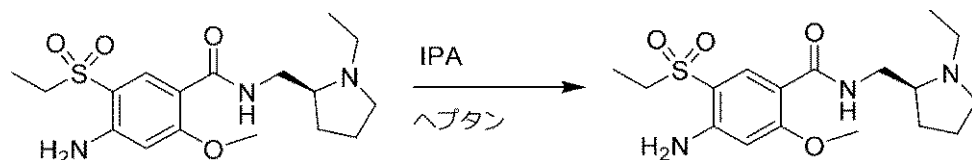
【0570】

工程 1 は、概して、4 - アミノ - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシ安息香酸をクロロギ酸エチルと反応させることおよび次いで (S) - (1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メタンアミンを加えて S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド塩酸塩を形成させることを含む。生じた生成物を水に抽出し、酢酸エチルにより洗浄する。S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メト

50

キシベンズアミド塩酸塩を、炭酸カリウム水溶液の添加により遊離塩基に転化し、酢酸エチルに溶解させ、水により洗浄する。酢酸エチル溶液を乾燥させ、濃縮する。S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドの酢酸エチル溶媒和物は結晶化し、それをメチル - t e r t ブチルエーテルの添加により脱溶媒和させる。S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (粗製の遊離塩基) を濾過により単離する。

【化 7】



10

【0571】

工程 2、実施例 14 および 15

【0572】

工程 2 は、概して、S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (粗製の遊離塩基) をイソプロパノールに溶解させることおよび研磨濾過することを含む。イソプロパノール溶液を濃縮し、n - ヘブタンにより希釈し、それに形態 A ' を播種して、S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドのスラリーが生じる。混合物を冷却し、濾過して、実質的に形態 A ' の結晶性 S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドが生じる。

20

【0573】

S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミド (粗製の遊離塩基) の結晶化の間、酢酸エチル溶媒中の水の量が結晶化に影響し、0.5%未満であることが好ましいことが理解されるべきである。したがって、酢酸エチル溶液の蒸留の間、例えば電流滴定 (カールフィッシャー) などにより含水量をモニタリングすることが好ましい。例えば、様々な実施態様において、電流滴定 (カールフィッシャー) を非水性の過塩素酸滴定により実施したが、その場合、正確に秤量したおよそ 300 mg の試料を約 50 mL の氷酢酸に溶解させ、0.1 N 過塩素酸により滴定し、終点を電位差滴定で決定した。アッセイ計算の前に、試料の重量を含水量および残留溶媒含量に関して補正した。単離した固形物の乾燥もモニタリングすることが好ましい。様々な実施態様において、工程 1 の反応は、反応混合物中の 4 - アミノ - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシ安息香酸の量が 10 A % (ここで、A % は HPLC による面積 % を指す) 以下であるか、かつ / または反応混合物中の 4 - アミノ - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシ安息香酸の量が 10 mol % 以下である場合に完了したと考える。

30

40

【0574】

実施例 15 : 形態 A ' の S - 4 - アミノ - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル) メチル] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシベンズアミドの調製の詳細な概要

工程 1 : 4 - アミノ - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシ安息香酸の - 10 のアセトン溶液にクロロギ酸エチルを加える。4 - メチルモルホリンを、内部温度を - 5 未満に保つ速度 (発熱) で加える。反応物を 1 時間 - 10 で攪拌し、次いで (S) - (1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メタンアミンを加える。2 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、水および酢酸エチルにより希釈する。酢酸エチル層を除去し、水層を炭酸カリウムにより塩基性化する。次いで、酢酸エチルを加え、水層を除去する。有機層を水により 2 回洗浄し、濃縮する。混合物を酢酸エチルにより希釈し、酢酸エチル溶液の含水量

50

が 0.5% 未満になるまで濃縮する。溶液に 31 で 1 重量% の形態 A' の S-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドを播種し、核形成温度で 2 時間攪拌する。混合物を 20 に冷却し、1 時間攪拌する。次いで、スラリーをメチル tertブチルエーテル (MtBE) により希釈し、2 時間 20 で攪拌する。次いで、懸濁液を濾過し、生成物ケーキを MtBE/酢酸エチルにより洗浄する。湿潤ケーキを真空下 40 ± 5 で恒量まで乾燥させて、S-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド (粗製) が生じる。

【0575】

工程 2: イソプロパノールを S-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミド (粗製) に加え、混合物を 50 に加熱して溶解を達成する。次いで、生じた溶液をフィルターに通す。濾液を濃縮し、40 に冷却する。次いで、n-ヘプタンを加え、生じた溶液を 28 に冷却し、播種する。生じたスラリーを 23 に冷却し、1.5 時間この温度で攪拌する。さらなる n-ヘプタンを加え、スラリーを 22 で 13 時間攪拌する。次いで、懸濁液を濾過し、生成物ケーキをイソプロパノール/n-ヘプタンにより洗浄する。湿潤ケーキを真空下 40 ± 5 で恒量まで乾燥させ、実質的に形態 A' の S-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドが生じる。

【0576】

実施例 14 および 15 の方法により得られた形態 A' の S-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドの NMR スペクトルを図 17A に示し、図 17B は図 17A の NMR スペクトルに基づく表 50 の帰属に使用したナンバースキームを提供するが、ここで、以下の表記を表 50 に使用する: s: シングレット、d: ダブルレット、br s: ブロードなシングレット、br d: ブロードなダブルレット、ddd: ダブルレットのダブルレットのダブルレット、t: トリプレット、q: クアドルプレット; m: マルチプレット、tt: トリプレットのトリプレット; dq: クアドルプレットのダブルレット。

10

20

30

40

50

【表 77】

表 50
 図 17A の ^1H NMR スペクトルの帰属

| 炭素 (図 17B 参照) | 化学シフト | 詳細 |
|------------------|------------------------|--|
| 1 | 1.21-1.25 | t, $J=7.43$ Hz, 3 H |
| 2 | 3.05-3.11 | q, $J=7.30$ Hz, 2 H |
| 5 | 6.20 | s, 1 H |
| 8 | 8.50 | s, 1 H |
| 10a,b | 3.22-3.26 3.64-3.70 | ddd, $J=13.69, 4.89, 2.93$ Hz, 1 H ddd, $J=13.69, 7.04, 2.74$ Hz, 1 H |
| 11 | 2.57-2.61 | m, 1 H |
| 12a,b | 1.57-1.64 1.83-1.88 | m, 1 H m, 1 H |
| 13 | 1.66-1.72 | m, 2 H |
| 14a,b | 2.12-2.16 3.13-3.18 | m, 1 H m, 1 H |
| 15a,b | 2.19-2.23 2.79-2.84 | m, 1 H dq, $J=12.13, 7.43$ Hz, 1 H |
| 16 | 1.07-1.11 | t, $J=7.24$ Hz, 3 H |
| 17 | 3.91 | s, 3 H |
| 18 | 5.51 | br s, 2 H |
| 19 | 8.02-8.03 | br d, $J=5.1$ Hz, 1 H |

10

20

【0577】

実施例 14 および 15 の方法により得られた形態 A' の S-4-アミノ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-5-(エチルスルホニル)-2-メトキシベンズアミドの ^{13}C NMR スペクトルを図 18A に示し、図 18B は、図 18A の ^{13}C NMR スペクトルに基づく表 51 の帰属に使用したナンバースキームを提供する。

30

40

50

【表 7 8】

表 5 1
図 1 8 A の ^{13}C NMR スペクトルの帰属

| 化学シフト (ppm) | 帰属 (図 18 B 参照) |
|-------------|-------------------|
| 7.23 | 1 |
| 49.67 | 2 |
| 112.81 | 3 |
| 112.30 | 4 |
| 98.44 | 5 |
| 162.41 | 6 |
| 150.54 | 7 |
| 136.35 | 8 |
| 164.05 | 9 |
| 41.31 | 10 |
| 62.23 | 11 |
| 28.43 | 12 |
| 22.90 | 13 |
| 53.63 | 14 |
| 47.89 | 15 |
| 14.23 | 16 |
| 56.00 | 17 |

10

20

【0 5 7 8】

本発明は、以下の態様および実施態様も含む。

【0 5 7 9】

様々な態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含む 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、対象集団に投与される場合、医薬組成物が、アミスルプリドの 1 日当たりの総量が同一の医薬組成物として有する即時放出組成物と比べて、(a) 即時放出組成物のものより少なくとも約 75% 少ない；(b) 即時放出組成物のものより少なくとも約 65% 少ない；(c) 即時放出組成物のものより少なくとも約 60% 少ない；(d) 即時放出組成物のものより少なくとも約 55% 少ない；または (e) 即時放出組成物のものより少なくとも約 50% 少ない、投与後 12 時間の期間での基準値に対する最大 QT 間隔延長をもたらす、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。様々な実施態様において、基準値に対する最大 QT 間隔延長は、基準値に対する集団平均最大 QT c F 間隔延長である。

30

40

【0 5 8 0】

様々な態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含む 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、前記医薬組成物が対象集団に投与される場合、それが、対象において投与後に、アミスルプリドの 1 日当たりの総量が同一の医薬組成物として有する即時放出組成物と比べて、(a) 即時放出組成物のドーパミン D2 受容体占有率の少

50

なくとも 85% ; (b) 即時放出組成物のドーパミン D 2 受容体占有率の少なくとも 90% ; または (c) 即時放出組成物のドーパミン D 2 受容体占有率の少なくとも 95% であるドーパミン D 2 受容体の占有率を提供するのに有効である、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

【 0 5 8 1 】

様々な態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩 ; ならびに持続放出性薬剤を含む 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、前記医薬組成物が対象集団に投与される場合、それが、対象において投与後に : (1) (a) 投与後約 27 時間で約 20% から約 60% の間 ; または (b) 投与後約 27 時間で約 20% から約 60% の間のドーパミン D 2 受容体の占有率 ; および (2) アミスルプリドの 1 日当たりの総量が同一の医薬組成物として有する即時放出組成物により達成されるものに実質的に類似するドーパミン D 2 受容体の占有率を提供するのに有効である、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

10

【 0 5 8 2 】

様々な態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩 ; ならびに持続放出性薬剤を含む 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、前記医薬組成物が対象集団に投与される場合、それが、アミスルプリドの 1 日当たりの総量が同一の医薬組成物として有する即時放出組成物と比べて、(a) 即時放出組成物の C m a x の約 75% 未満 ; (b) 即時放出組成物の C m a x の約 65% 未満 ; (c) 即時放出組成物の C m a x の約 60% 未満 ; (d) 即時放出組成物の C m a x の約 55% 未満 ; または (e) 即時放出組成物の C m a x の約 50% 未満であるアミスルプリドの血漿 C m a x を提供する、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

20

【 0 5 8 3 】

様々な態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩 ; ならびに持続放出性薬剤を含む 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、前記医薬組成物が、対象集団に投与される場合、アミスルプリドの 1 日当たりの総量が同一の医薬組成物として有する即時放出組成物と比べて、アミスルプリドの C m i n と C m a x (ここで、C m i n の値は投与後約 9 時間でのものである) の間の差を最小化するのに有効である、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

30

【 0 5 8 4 】

上記態様のそれぞれにおいて、アミスルプリドの 1 日当たりの総量が同一の医薬組成物として有する即時放出組成物が、表 25 に記載され、アミスルプリドの 1 日当たりの総量が同一の医薬組成物として有する即時放出組成物である実施態様が提供されることが理解されるべきである。

40

【 0 5 8 5 】

様々な態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩 ; ならびに持続放出性薬剤を含む 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、対象集団に投与される場合、前記医薬組成物が、(a) 10 m g のアミスルプリドあたり約 0 . 45 ミリ秒 (m s) 未満 ; (b) 10 m g のアミスルプリドあたり約 0 . 40 ミリ秒 (m s) 未満 ; (c) 10 m g のアミスルプリドあた

50

り約 0.35 ミリ秒 (ms) 未満; (d) 10 mg のアミスルプリドあたり約 0.30 ミリ秒 (ms) 未満; (e) 10 mg のアミスルプリドあたり約 0.25 ミリ秒 (ms) 未満; (f) 10 mg のアミスルプリドあたり約 0.20 ミリ秒 (ms) 未満; (g) 10 mg のアミスルプリドあたり約 0.15 ミリ秒 (ms) 未満; (h) 10 mg のアミスルプリドあたり約 0.10 ミリ秒 (ms) 未満; (i) 10 mg のアミスルプリドあたり約 0.05 ミリ秒 (ms) 未満; または (j) 10 mg のアミスルプリドあたり約 0.02 ミリ秒 (ms) 未満の投与後 12 時間の期間での最大 QT 間隔延長をもたらす、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。様々な実施態様において、基準値に対する最大 QT 間隔延長は、基準値に対する集団平均最大 QT c F 間隔延長である。

【0586】

10

様々な態様において、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の不均等混合物の形態のアミスルプリドであって、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、約 200 mg のアミスルプリド; ならびに持続放出性薬剤を含む 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、対象集団に投与される場合、前記医薬組成物が、(a) 投与後 12 時間の期間にわたり約 10 ミリ秒 (ms) 未満; (b) 投与後 12 時間の期間にわたり約 9 ミリ秒 (ms) 未満; (c) 投与後 12 時間の期間にわたり約 8 ミリ秒 (ms) 未満; (d) 投与後 12 時間の期間にわたり約 7 ミリ秒 (ms) 未満; (e) 投与後 12 時間の期間にわたり約 6 ミリ秒 (ms) 未満; または (f) 投与後 12 時間の期間にわたり約 5 ミリ秒 (ms) 未満の、基準値に対する集団最大 QT c F 間隔延長をもたらす、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。様々な実施態様において、基準値に対する最大 QT c F 間隔延長は、基準値に対する集団平均最大 QT c F 間隔延長である。

20

【0587】

様々な態様において、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の不均等混合物の形態のアミスルプリドであって、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、約 200 mg のアミスルプリド; ならびに持続放出性薬剤を含む 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、対象集団に投与される場合、前記医薬組成物が、幾何平均 Cmax で、(a) 約 10 ミリ秒 (ms) 未満; (b) 約 9 ミリ秒 (ms) 未満; (c) 約 8 ミリ秒 (ms) 未満; (d) 約 7 ミリ秒 (ms) 未満; (e) 約 6 ミリ秒 (ms) 未満; または (f) 約 5 ミリ秒 (ms) 未満である、基準値に対する QT c F 間隔延長を提供するのに有効である、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。様々な実施態様において、基準値に対する最大 QT c F 間隔延長は、基準値に対する集団平均最大 QT c F 間隔延長である。

30

【0588】

様々な態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩; ならびに持続放出性薬剤を含む 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、前記組成物が対象集団に投与される場合、それが、(a) 約 2 未満; (b) 約 1.9 未満; または (c) 約 1.8 未満であるアミスルプリドの Cmax / Cmin 比 (ここで、Cmin の値は投与後約 9 時間以内に測定される) を提供する、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。様々な実施態様において、(a) Cmax および Cmin の値は、投与後約 9 時間以内に測定され; かつ / または (b) Cmin の値は投与後約 9 時間でのものである。

40

【0589】

様々な態様において、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩

50

；ならびに持続放出性薬剤を含む1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、前記医薬組成物が対象集団に投与される場合、(i)投与から T_{max} までのアミスルプリドの時間に対する血漿濃度の曲線下面積(AUC)($AUC_{0-T_{max}}$)が、投与から約48時間までの曲線下面積(AUC_{0-48})の約19%未満であり；かつ(ii)アミスルプリドの T_{max} が投与後約4時間から約6時間の間である、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

【0590】

様々な態様において、(R)-(+) - アミスルプリドの量が(S)-(-) - アミスルプリドの量より多い、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含む1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、固形経口剤形が対象集団に投与される場合、アミスルプリドの集団平均 C_{max} 到達時間(T_{max})が投与後約4時間から約6時間の間であり、投与から T_{max} までのアミスルプリドの時間に対する血漿濃度の曲線下面積(AUC)($AUC_{0-T_{max}}$)が、(a)投与から48時間までの曲線下面積(AUC_{0-48})の約18%未満；(b) AUC_{0-48} の約17%未満；(c) AUC_{0-48} の約15%未満；または(d) AUC_{0-48} の約13%未満である、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

10

【0591】

様々な態様において、(R)-(+) - アミスルプリドの量が(S)-(-) - アミスルプリドの量より多い、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含む1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、固形経口剤形が、2段階インビトロ胃腸模擬溶出試験を使用してその溶出性を試験した場合、(a)1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%を超えて約60%未満のアミスルプリドを放出し、かつ6時間後に約30%を超えて約100%未満のアミスルプリドを放出し；(b)1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に20%を超えて約60%未満のアミスルプリドを放出し、かつ6時間後に約30%を超えて75%未満のアミスルプリドを放出し；(c)1時間後に約20%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%を超えて約50%未満のアミスルプリドを放出し、かつ6時間後に約30%を超えて約75%未満のアミスルプリドを放出し；(d)6時間後に約30%を超えて約50%未満のアミスルプリドを放出し；(e)1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、約3時間後に約30%から約75%のアミスルプリドを放出し、かつ約12時間後に約75%超のアミスルプリドを放出し；かつ/または(f)約6時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

20

30

【0592】

上記態様のそれぞれでは、(a)2段階の胃腸模擬溶出試験が、第1段階で、約2のpHを有する500mlの水性媒体および第2段階pHが6.8であるように1時間後に400mlの水性バッファー媒体を加えることを含み；2段階のインビトロ胃腸模擬溶出試験の両段階の温度が約37であり；かつ/または(b)2段階の胃腸模擬溶出試験が、(a)米国薬局方(USP)第711章溶出試験の装置2；USP41-NF36一般章<711>溶出試験、および(b)日本薬局方(JP)一般試験<6.10>のうちの1つまたは複数に記載されるものに実質的に従ったパドル装置において実施される実施態様が提供されることが理解されるべきである。

40

【0593】

様々な態様において、QT間隔延長を減少させる固形経口剤形の医薬組成物であって、固形経口剤形が、(R)-(+) - アミスルプリドの量が(S)-(-) - アミスルプリドの量より多い、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；なら

50

びに1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、前記固形経口剤形が延長放出用に製剤される、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。様々な実施態様において、固形経口剤形は、溶解が、米国薬局方（USP）第711章溶出試験の装置2；USP41-NF36一般章<711>溶出試験に記載されるパドル装置において表5に記載される2段階のインビトロ溶出試験を使用して試験される場合、（a）図1Cのロット3Cのプロファイル；または（b）図1Cのロット2Cのプロファイルと実質的に同じ溶出プロファイルを有する。

【0594】

様々な態様において、（R）-（+）-アミスルプリドの量が（S）-（-）-アミスルプリドの量より多い、（R）-（+）-アミスルプリドおよび（S）-（-）-アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含む1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、溶解が、米国薬局方（USP）第711章溶出試験の装置2；USP41-NF36一般章<711>溶出試験に記載されるパドル装置において表5に記載される2段階のインビトロ溶出試験を使用して試験される場合、固形経口剤形が、（a）図1Cのロット3Cのプロファイル；（b）図1Cのロット2Cのプロファイル；（c）実施例7A、パート1またはパート2の試験に使用した図1Dのロット3Zのプロファイル；（d）実施例7A、パート1の摂食状態試験に使用した図1Dのロット3Zのプロファイル；（e）実施例7BのMAD/PET試験に使用した図1Dのロット3Zのプロファイル；（f）図1Dのロット4Zのプロファイル；（g）図1Dのロット5Zのプロファイル；（h）図1Dのロット6Zのプロファイル；（i）0から6時間の期間にわたる図1Eのロット7Cのプロファイル；（j）0から6時間の期間にわたる図1Eのロット8Cのプロファイル；（k）0から6時間の期間にわたる図1Eのロット7Cのプロファイル；（l）0から6時間の期間にわたる図1Eのロット8Cのプロファイルと実質的に同じ溶出プロファイルを有する、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

【0595】

様々な態様において、（R）-（+）-アミスルプリドの量が（S）-（-）-アミスルプリドの量より多い、（R）-（+）-アミスルプリドおよび（S）-（-）-アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、溶解が、米国薬局方（USP）第711章溶出試験の装置2；USP41-NF36一般章<711>溶出試験に記載されるパドル装置において表5に記載される2段階のインビトロ溶出試験を使用して試験される場合、固形経口剤形が、図1Dの（a）実施例7B；（b）実施例7Aパート1；または（c）実施例7Aパート2のうちの一つまたは複数の試験に使用したロット3Zのプロファイルと実質的に同じ溶出プロファイルを有する、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

【0596】

様々な態様において、（R）-（+）-アミスルプリドの量が（S）-（-）-アミスルプリドの量より多い、（R）-（+）-アミスルプリドおよび（S）-（-）-アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含む1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、前記医薬組成物が対象集団に投与される場合、それが、（a）図22Bのロット4Zのプロファイル；または（b）図22Fのロット4Zのプロファイルと実質的に同じ血漿濃度プロファイルを提供する、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

【0597】

様々な態様において、（R）-（+）-アミスルプリドの量が（S）-（-）-アミスルプリドの量より多い、（R）-（+）-アミスルプリドおよび（S）-（-）-アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含む1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形

10

20

30

40

50

経口剤形の医薬組成物であって、前記医薬組成物が対象集団に投与される場合、それが、(a)図22Cのロット3Zのプロファイル；(b)図22Dのロット3Z摂食状態のプロファイル；(c)図22Hのロット3Zのプロファイル；(d)図22Iのロット3Z摂食状態のプロファイル；または(e)図22Jのロット3Zのプロファイルと実質的に同じ血漿濃度プロファイルを提供する、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

【0598】

様々な態様および実施態様において、(R)-(+) - アミスルプリドの量が(S)-(-) - アミスルプリドの量より多い、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含む1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む固形経口剤形の医薬組成物であって、前記医薬組成物が対象集団に投与される場合、それが、(a)図22Gのロット5Zのプロファイル；または(b)図22Kのロット6Zのプロファイルと実質的に同じ血漿濃度プロファイルを提供する、固形経口剤形の医薬組成物が提供される。

10

【0599】

上記態様のそれぞれでは、(R)-(+) - アミスルプリドと(S)-(-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が、(a)遊離塩基の重量で約65:35~約88:12；(b)遊離塩基の重量で約75:25~約88:12；(c)遊離塩基の重量で約80:20~約88:12；(d)遊離塩基の重量で約85:15~約90:10；または(e)遊離塩基の重量で約85:15である実施態様が提供されることを理解すべきである。

20

【0600】

上記態様のそれぞれにおいて、アミスルプリドが、(a)遊離塩基の重量で約85mgから約600mgの量の(R)-(+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；および遊離塩基の重量で約15mgから約100mgの量の(S)-(-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；(b)遊離塩基の重量で約170mgから約340mgの量の(R)-(+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；および遊離塩基の重量で約30mgから約60mgの量の(S)-(-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；(c)遊離塩基の重量で約85mgの(R)-(+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；および遊離塩基の重量で約15mgの(S)-(-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；(d)遊離塩基の重量で約170mgの(R)-(+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；および遊離塩基の重量で約30mgの(S)-(-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；または(e)遊離塩基の重量で約340mgの(R)-(+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；および遊離塩基の重量で約60mgの(S)-(-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩である実施態様が提供されることが理解されるべきである。

30

【0601】

上記態様のそれぞれにおいて、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、(a)遊離塩基の重量で約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mgまたは約700mg；(b)遊離塩基の重量で約50mgから約100mg；(c)遊離塩基の重量で約200mgから約600mg；(d)遊離塩基の重量で約100mgから約500mg；(e)遊離塩基の重量で約200mgから約400mg；(f)遊離塩基の重量で約200mgから約700mg；(g)遊離塩基の重量で約100mg；(h)遊離塩基の重量で約160mg；(i)遊離塩基の重量で約200mg；(j)遊離塩基の重量で約300mg；(k)遊離塩基の重量で約400mg；(l)遊離塩基の重量で約500mg；(m)遊離塩基の重量で約600mg；または(n)遊離塩基の重量で約700mgである実施態様が提供されることが理解されるべきである。

40

【0602】

上記態様のそれぞれにおいて、固体経口剤形が、顆粒外成分と混和した顆粒成分を含み

50

、顆粒成分が、アミスルプリドおよび結合剤を含み；顆粒外成分が、持続放出性薬剤を含む実施態様が提供されることを理解すべきである。様々な実施態様において、(a) 顆粒外成分は充填剤をさらに含み；(b) 持続放出性薬剤はバイオポリマーを含み；および/または(c) バイオポリマーはヒプロメロースを含む。様々な実施態様において、(a) 持続放出性薬剤は、剤形の総重量に対して約10%から約50%の量であり；(b) 持続放出性薬剤は、ヒプロメロースを剤形の総重量に対して約10%から約50%の量で含み；(c) アミスルプリドは、剤形の総重量に対して約30%から約50%の量である。様々な実施態様において、顆粒は、(a) 約60重量%から約80重量%のアミスルプリド、約10重量%から約30重量%の充填剤、および約1重量%から約5重量%の結合剤；(b) 約70重量%から約80重量%のアミスルプリド、約20重量%から約25重量%の充填剤、および約1重量%から約5重量%の結合剤を含む。様々な実施態様において、顆粒成分は、顆粒成分の重量に基づき、約73重量%から約78重量%のアミスルプリド、約10重量%から約12重量%のD-マンニトール、約10重量%から約12重量%のアルファ化デンプン、および約1重量%から約3重量%のポリビニルアルコールを含む。

10

【0603】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、固体経口剤形が錠剤である実施態様が提供されることが理解されるべきである。様々な実施態様において、錠剤(顆粒と顆粒外成分)は、(a) 錠剤の総重量に対して約20%から約70%の持続放出性薬剤の顆粒；(b) 錠剤の総重量に対して約10%から約50%の持続放出性薬剤；(c) 錠剤の総重量に対して約6%から約60%の、顆粒および顆粒外の両方で組み合わせた量の充填剤；(d) 錠剤の総重量に対して約10%から約50%の、顆粒および顆粒外の両方で組み合わせた量の充填剤を含む。様々な実施態様において、錠剤(顆粒と顆粒外成分)は、錠剤の総重量に対して約1%から約2%の滑沢剤を含み、様々な実施態様において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。様々な実施態様において、錠剤(顆粒と顆粒外成分)は、(a) 錠剤の総重量に対して約34%から約39%のD-マンニトール、および錠剤の総重量に対して約15%のヒプロメロース；(b) 錠剤の総重量に対して約24%から約29%のD-マンニトール、および錠剤の総重量に対して約25%のヒプロメロース；および/または(c) 錠剤の総重量に対して約4%から約9%のD-マンニトール、および錠剤の総重量に対して約45%のヒプロメロースを含む。

20

【0604】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、医薬組成物が、投与後に12時間の期間で、(a) アミスルプリド10mg当たり約0.45ミリ秒(ms)未満；(b) アミスルプリド10mg当たり約0.30ミリ秒(ms)未満；(c) アミスルプリド10mg当たり約0.20ミリ秒(ms)未満；(d) アミスルプリド10mg当たり約0.15ミリ秒(ms)未満；(e) アミスルプリド10mg当たり約0.10ミリ秒(ms)未満；(f) アミスルプリド10mg当たり約0.05ミリ秒(ms)未満；または(g) アミスルプリド10mg当たり約0.02ミリ秒(ms)未満の最大QT間隔延長を投与後にもたらずのに有効である実施態様が提供されることが理解されるべきである。

30

【0605】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、医薬組成物が、基準値に対して、(a) 投与後に12時間の期間にわたって約10ミリ秒未満(ms)；(b) 投与後に12時間の期間にわたって約9ミリ秒未満(ms)；(c) 投与後に12時間の期間にわたって約8ミリ秒未満(ms)；(d) 投与後に12時間の期間にわたって約7ミリ秒未満(ms)；(e) 投与後に12時間の期間にわたって約6ミリ秒未満(ms)；または(f) 投与後に12時間の期間にわたって約5ミリ秒未満(ms)の集団の最大QTcF間隔延長をもたらすのに有効である実施態様が提供されることが理解されるべきである。様々な実施態様において、基準値に対する最大QTcF間隔延長は、基準値に対する集団の平均最大QTcF間隔延長である。

40

【0606】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、医薬組成物が、幾何平均Cmaxで、基

50

準値に対して、(a) 約 10 ミリ秒未満 (ms) ; (b) 約 9 ミリ秒未満 (ms) ; (c) 約 8 ミリ秒未満 (ms) ; (d) 約 7 ミリ秒未満 (ms) ; (e) 約 6 ミリ秒未満 (ms) ; または (f) 約 5 ミリ秒未満 (ms) である QTcF 間隔延長をもたらすのに有効である実施態様が提供されることを理解すべきである。

【0607】

様々な態様において、固体経口剤形の医薬組成物が提供され、固体経口剤形は、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩 ; ならびに 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、1 つまたは複数の賦形剤は、持続放出性薬剤を含み、前記組成物が対象集団に投与される場合、これが、Cmin の値が、投与後約 9 時間以内に測定され、(a) 約 2 未満 ; (b) 約 1.9 未満 ; または (c) 約 1.8 未満であるアミスルプリドの Cmax / Cmin 比を実現する。様々な実施態様において、(a) Cmax および Cmin の値は、投与後約 9 時間以内に測定され ; かつ / または (b) Cmin の値は、投与後約 9 時間のものである。

10

【0608】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、医薬組成物が、投与後に、(a) 約 20 % から約 60 % ; または (b) 約 30 % から約 50 % のドーパミン D2 受容体の占有率を提供するのに有効である実施態様が提供されることを理解すべきである。

【0609】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、医薬組成物が対象集団に投与される場合、投与後に約 4 時間から約 6 時間の Tmax を提供する実施態様が提供されることを理解すべきである。

20

【0610】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、放出調節組成物が、対象集団に投与される場合、同等の即時放出組成物のものよりも QT 延長の規模を小さくする実施態様が提供されることを理解すべきである。

【0611】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、放出調節組成物が、対象集団に投与される場合、同等の即時放出組成物のものよりも低い、QT 延長発生率の低下をもたらす実施態様が提供されることを理解すべきである。

30

【0612】

上記態様のそれぞれにおいて、固体経口剤形が対象集団に投与される場合、投与から Tmax (AUC0 - Tmax) までのアミスルプリドの血漿濃度対時間の曲線下面積 (AUC) が、(a) 投与から 48 時間の曲線下面積 (AUC0 - 48) の約 18 % 未満 ; (b) AUC0 - 48 の約 17 % 未満 ; (c) AUC0 - 48 の約 15 % 未満 ; または (d) AUC0 - 48 の約 13 % 未満である実施態様が提供されることを理解すべきである。

【0613】

様々な態様において、固体経口剤形の医薬組成物が提供され、固体経口剤形は、遊離塩基の重量で約 170 mg の (R) - (+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩 ; および遊離塩基の重量で約 30 mg の (S) - (-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩 ; および持続放出性薬剤を含み、前記医薬組成物が対象集団に投与される場合、投与後に、(a) 基準値に対して、投与後に 12 時間の期間にわたって約 8 ミリ秒未満 (ms) である最大 QTcF 間隔延長 ; (b) 投与の約 27 時間後、約 20 % から約 60 % のドーパミン D2 受容体の占有率 ; および (c) 投与の約 27 時間後、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるドーパミン D2 受容体占有率の少なくとも 85 % であるドーパミン D2 受容体の占有率を提供することが有効である。

40

【0614】

様々な態様において、固体経口剤形の医薬組成物が提供され、固体経口剤形は、(R)

50

- (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の不均等混合物の形態のアミスルプリドであって、(R) - (+) - アミスルプリドの量が、(S) - (-) - アミスルプリドの量より多く、(S) - (-) - アミスルプリドの量が、約 100 mg 未満である、アミスルプリド；ならびに持続放出性薬剤を含み、前記固体経口剤形が対象集団に投与される場合、投与の約 27 時間後、対象において：(1) 約 20 % から約 60 % のドーパミン D 2 受容体の占有率；および；(2) 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるドーパミン D 2 受容体占有率の少なくとも 85 % であるドーパミン D 2 受容体の占有率を提供することが有効である。

【 0 6 1 5 】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、適用可能な C_{max} が、(a) 平均 C_{max} ；(b) 幾何平均 C_{max} ；または (c) 平均 C_{max} である実施態様が提供されることが理解されるべきである。上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、適用可能な C_{min} が、(a) 平均 C_{min} ；(b) 幾何平均 C_{min} ；または (c) 平均 C_{min} である実施態様が提供されることが理解されるべきである。上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、適用可能な T_{max} が、(a) 平均 T_{max} ；(b) 幾何平均 T_{max} ；または (c) 平均 T_{max} である実施態様が提供されることが理解されるべきである。上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、適用可能な最大 QT 間隔延長が、(a) 平均最大 QT 間隔延長；(b) 幾何平均最大 QT 間隔延長；または (c) 平均最大 QT 間隔延長である実施態様が提供されることが理解されるべきである。上記態様のそれぞれにおいて、適用可能な D 2 受容体占有率が、平均 D 2 受容体占有率である実施態様が提供されることを理解すべきである。。

【 0 6 1 6 】

上記態様のそれぞれにおいて、適用可能な場合、D 2 受容体の占有率が、表 38 および本明細書に記載されている陽電子放射断層撮影法 (PET) を使用して測定される実施態様が提供されることを理解すべきである。。

【 0 6 1 7 】

上記態様のそれぞれにおいて、(R) - (+) - アミスルプリドが、結晶形態 A の結晶性 (R) - (+) - アミスルプリドであり；(S) - (-) - アミスルプリドが、結晶形態 A' の結晶性 (S) - (-) - アミスルプリドであり；形態 A が、2 シータに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $15.4 \pm 0.2^\circ$ でピークを含む粉末 X 線回折パターンにより特徴付けられ；形態 A' は、2 シータに関して、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、および $15.4 \pm 0.2^\circ$ でピークを含む粉末 X 線回折パターンにより特徴付けられる実施態様が提供されることを理解すべきである。。

【 0 6 1 8 】

様々な態様および実施態様において、対象における精神障害を治療する方法であって、上記医薬組成物の態様および実施態様のいずれかによる固体経口剤形を対象に投与すること、および / または精神障害の治療のために、上記医薬組成物を含む医薬を対象に投与することを含む方法が提供される。様々な実施態様において、治療される精神障害は、(a) 鬱病性障害；(b) 双極性障害；(c) 双極性鬱病；(d) 大鬱病性障害 (MDD)；(e) 混合性の特徴を伴う大鬱病性障害 (MDD - MF)；(f) 治療抵抗性鬱病 (TRD)；(g) 統合失調症；(h) 統合失調症および統合失調症の陰性症状の 1 つもしくは複数；または (i) 統合失調症、統合失調症の陰性症状、治療抵抗性鬱病、双極性障害および鬱病の 2 つ以上である。

【 0 6 1 9 】

様々な態様および実施態様において、対象における精神障害を治療する方法であって、前記医薬組成物の態様および実施態様のいずれかによる固体経口剤形を対象に投与すること、および / / または精神障害の治療のために、上記医薬組成物を含む医薬を対象に投与することを含み、精神障害は、統合失調症、統合失調症の陰性症状、治療抵抗性鬱病、双極性障害および鬱病から選択される方法が提供される。

10

20

30

40

50

【0620】

様々な態様および実施態様において、双極性障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、前記医薬組成物の態様および実施態様のいずれかによる有効量の固体経口剤形を投与すること、および/または精神障害の治療のために、前記医薬組成物を含む医薬を対象に投与することを含む方法が提供される。様々な実施態様において、双極性障害は、双極性鬱病である。

【0621】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、固体経口剤形が、投与後に対象において、(a) 10分を超える急速眼球運動(REM)睡眠の減少により特徴付けられるREM睡眠時間の抑制；(b) 約15分から約45分の急速眼球運動(REM)睡眠の減少により特徴付けられるREM睡眠時間の抑制；または(c) 約15分から約30分の急速眼球運動(REM)睡眠の減少により特徴付けられるREM睡眠時間の抑制をもたらすのに有効である、前記方法の実施態様が提供されることを理解すべきである。

10

【0622】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、固体経口剤形が、投与後に対象において、(a) 20分を超える急速眼球運動(REM)睡眠への待ち時間により特徴付けられるREM睡眠時間の抑制；または(b) 30分を超える急速眼球運動(REM)睡眠への待ち時間により特徴付けられるREM睡眠時間の抑制をもたらすのに有効である、前記方法の実施態様が提供されることを理解すべきである。

20

【0623】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、固体経口剤形が、投与後に対象において、(a) 5%を超える総睡眠時間に対する合計急速眼球運動(REM)睡眠時間の減少により特徴付けられるREM睡眠時間の抑制；または(b) 6.5%を超える総睡眠時間に対する総急速眼球運動(REM)睡眠時間の減少により特徴付けられるREM睡眠時間の抑制をもたらすのに有効である、前記方法の実施態様が提供されることを理解すべきである。

【0624】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、医薬組成物が1日1回投与される実施態様が提供されることを理解すべきである。様々な実施態様において、投与は、それを必要とする対象に、上記態様および実施態様のいずれか1つによる有効量の医薬組成物を1日1回投与することを含む。

30

【0625】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、前記医薬組成物が対象集団に最初に投与される場合、これが、(1) 医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、即時放出組成物のCmaxの約80%未満であるアミスルプリドの血漿Cmax；(2) 医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、(a) 即時放出組成物の投与後の0から24時間のAUC(AUC₀₋₂₄)の約70%未満である、アミスルプリドAUC₀₋₂₄をもたらす実施態様が提供されることを理解すべきである。

【0626】

上記実施態様および態様のそれぞれにおいて、前記医薬組成物が対象集団に最初に投与される場合、これが、(1) 医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、前記即時放出組成物のCmaxの約80%未満である、アミスルプリドの定常状態の血漿Cmax；および(2) 医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、前記即時放出組成物のAUC₀₋₂₄の約80%未満である、定常状態のアミスルプリド投与後0から24時間のAUC(AUC₀₋₂₄)を実現する実施態様が提供されることが理解されるべきである。様々な実施態様において、定常状態の血漿Cmaxおよび定常状態のAUCは、単一の一日投与量の医薬組成物を1週間にわたり投与した後で達成する。

40

【0627】

50

上記態様のそれぞれにおいて、固体経口剤形が、24時間の期間にわたり治療的に有効な血漿中濃度を実現して、対象に投与される場合、精神障害を治療する実施態様が提供されることを理解すべきである。

【0628】

本発明は、以下の態様および実施態様も含む。以下の態様および実施態様は、説明および参照の便宜上、数字参照符号を伴って列挙されており、そのような数字列挙および参照符号は、限定的な意味で解釈されることを意味していない。

【0629】

実施態様1、遊離塩基の重量で1日当たり約200mgから約400mgのアミスルプリドを固体経口剤形として対象に投与することを含む、双極性鬱病を治療する方法であつて、固体経口剤形が、(R)-(+) - アミスルプリドと(S)-(-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が遊離塩基の重量で約85:15である、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の不均等混合物の形態のアミスルプリド、ならびに固体経口剤形の総重量に対して約10%から約50%の量の持続放出性薬剤を含み、ここで、投与により、12ミリ秒(ms)未満である基準値に対する対象集団の平均の最大QT間隔延長を提供する、方法。

10

【0630】

実施態様2、投与が1日1回である、実施態様1の方法。

【0631】

実施態様3、固体経口剤形が錠剤である、実施態様1の方法。

20

【0632】

実施態様4、基準値に対する集団の平均の最大QT間隔延長が、投与後12時間の期間での基準値に対する集団の平均の最大QTcF間隔延長である、実施態様1の方法。

【0633】

実施態様5、基準値に対する集団の平均の最大QT間隔延長が、11ミリ秒(ms)未満である、実施態様1の方法。

【0634】

実施態様6、基準値に対する集団の平均の最大QT間隔延長が、10ミリ秒(ms)未満である、実施態様1の方法。

【0635】

実施態様7、遊離塩基の重量で1日当たり約200mgのアミスルプリドが投与される、実施態様1の方法。

30

【0636】

実施態様8、基準値に対する集団の平均の最大QT間隔延長が、9ミリ秒(ms)未満である、実施態様7の方法。

【0637】

実施態様9、持続放出性薬剤が、マトリックス形成剤を含む、実施態様1の方法。

【0638】

実施態様10、マトリックス形成剤が、1つまたは複数のセルロースエーテルを含む、実施態様9の方法。

40

【0639】

実施態様11、持続放出性薬剤が、固体経口剤形の総重量に対して約20%から約40%の量である、実施態様1の方法。

【0640】

実施態様12、持続放出性薬剤が、固体経口剤形の総重量に対して約20%から約30%の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施態様1の方法。

【0641】

実施態様13、D2受容体占有率が表38および本明細書に実質的に記載されている陽電子放射断層撮影法(PET)を使用して測定される場合、投与により、投与の約27時間後に、約20%から約60%の対象集団のドーパミンD2受容体の平均占有率を提供す

50

る、実施態様 1 の方法。

【0642】

実施態様 14、投与により、(a) 固体経口剤形と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される集団の幾何平均 C_{max} の約 80% 未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均血漿 C_{max} 、および (b) 固体経口剤形と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後 0 から 24 時間の集団の幾何平均 $AUC(0-24)$ の約 80% 未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均 $AUC(0-24)$ を提供する、実施態様 1 の方法。

【0643】

実施態様 15、即時放出組成物が、実質的に、表 25 に記載されており、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、実施態様 14 の方法。 10

【0644】

実施態様 16、双極性鬱病を治療する方法であって、遊離塩基の重量に対して、1 日につき約 200 mg から約 400 mg のアミスルプリドを錠剤として対象に投与するステップを含み、錠剤が、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩の不均等混合物の形態のアミスルプリドであって、(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が、遊離塩基の重量に対して 85 : 15 である、アミスルプリド、ならびに錠剤の総重量に対して約 10% から約 50% の量の持続放出性薬剤を含み、ここで、投与により、アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.4 ミリ秒 (ms) 未満である、基準値に対する対象集団の平均の最大 QT 間隔延長を提供する、方法。 20

【0645】

実施態様 17、投与が 1 日 1 回である、実施態様 16 の方法。

【0646】

実施態様 18、基準値に対する集団の平均最大 QT 間隔延長が、前記投与後 12 時間の期間にわたる、基準値に対する集団の平均最大 QT c F 間隔延長である、実施態様 16 の方法。

【0647】

実施態様 19、基準値に対する集団の平均最大 QT 間隔延長が、アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.35 ミリ秒 (ms) 未満である、実施態様 16 の方法。 30

【0648】

実施態様 20、基準値に対する集団の平均最大 QT 間隔延長が、アミスルプリド 10 mg 当たり約 0.3 ミリ秒 (ms) 未満である、実施態様 16 の方法。

【0649】

実施態様 21、持続放出性薬剤が、マトリックス形成剤を含む、実施態様 16 の方法。

【0650】

実施態様 22、マトリックス形成剤が、1 つまたは複数のセルロースエーテルを含む、実施態様 21 の方法。

【0651】

実施態様 23、持続放出性薬剤が、錠剤の総重量に対して約 20% から約 40% の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施態様 22 の方法。 40

【0652】

実施態様 24、D2 受容体占有率が、表 38 および本明細書に実質的に記載されている陽電子放射断層撮影法 (PET) を使用して測定される場合、投与により、投与の約 27 時間後に、約 20% から約 60% の対象集団のドーパミン D2 受容体の平均占有率を提供する、実施態様 16 の方法。

【0653】

実施態様 25、投与により、約 2 未満である集団のアミスルプリドの C_{max} / C_{min} 比を提供し、 C_{max} および C_{min} の値は投与後 9 時間以内に測定される、実施態様 50

16の方法。

【0654】

実施態様26、投与により、a. 医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される集団の幾何平均 C_{max} の約80%未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均血漿 C_{max} 、およびb. 医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後0から24時間の集団の幾何平均AUC(AUC_{0-24})の約80%未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均 AUC_{0-24} を提供する、実施態様16の方法。

【0655】

実施態様27、即時放出組成物が、表25に実質的に記載されている、医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、実施態様26の方法。 10

【0656】

実施態様28、双極性鬱病を治療する方法であって、

【0657】

遊離塩基の重量で1日当たり約200mgから約400mgのアミスルプリドを、固体経口剤形として対象に投与することを含み、固体経口剤形が、(R)-(+) - アミスルプリドと(S)-(-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が遊離塩基の重量で約85:15である、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに、固体経口剤形の総重量に対して約10%から約50%の量の持続放出性薬剤を含み、ここで、投与により、投与後12時間の期間にわたって12ミリ秒(ms)未満である基準値に対する対象集団の平均の最大QTcF間隔延長、および投与約27時間後に約20%から約60%の対象集団のドーパミンD2受容体の平均占有率を提供する、方法。 20

【0658】

実施態様29、投与が1日1回である、実施態様28の方法。

【0659】

実施態様30、固体経口剤形が錠剤である、実施態様28の方法。

【0660】

実施態様31、D2受容体占有率が、表38および本明細書に実質的に記載されている陽電子放射断層撮影法(PET)を使用して測定される、実施態様28の方法。 30

【0661】

実施態様32、持続放出性薬剤が、マトリックス形成剤を含む、実施態様28の方法。

【0662】

実施態様33、マトリックス形成剤が、1つまたは複数のセルロースエーテルを含む、実施態様32の方法。

【0663】

実施態様34、持続放出性薬剤が、固体経口剤形の総重量に対して約20%から約40%の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施態様28の方法。

【0664】

実施態様35、投与により、約2未満である集団のアミスルプリドの C_{max}/C_{min} 比を提供し、 C_{max} および C_{min} の値が、投与後9時間以内に測定される、実施態様28の方法。 40

【0665】

実施態様36、投与により、a. 医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される集団の幾何平均 C_{max} の約80%未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均血漿 C_{max} 、およびb. 医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後0から24時間の集団の幾何平均AUC(AUC_{0-24})の約80%未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均 AUC_{0-24} を提供する、実施態様28の方法。 50

【0666】

実施態様37、即時放出組成物が、表25に実質的に記載されている、医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、実施態様36の方法。

【0667】

実施態様38、固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、(R)-(+)アミスルプリドの量が(S)-(-)-アミスルプリドの量より多い、(R)-(+)アミスルプリドおよび(S)-(-)-アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、対象集団に投与した場合に、(a)アミスルプリド10mg当たり約0.45ミリ秒(ms)未満；または(b)アミスルプリド10mg当たり約0.40ミリ秒(ms)未満；または(c)アミスルプリド10mg当たり約0.35ミリ秒(ms)未満；または(d)アミスルプリド10mg当たり約0.30ミリ秒(ms)未満；または(e)アミスルプリド10mg当たり約0.25ミリ秒(ms)未満；または(f)アミスルプリド10mg当たり約0.20ミリ秒(ms)未満；または(g)アミスルプリド10mg当たり約0.15ミリ秒(ms)未満；または(h)アミスルプリド10mg当たり約0.10ミリ秒(ms)未満；または(i)アミスルプリド10mg当たり約0.05ミリ秒(ms)未満または(j)アミスルプリド10mg当たり約0.02ミリ秒(ms)未満の投与後12時間の期間での基準値に対する集団の平均の最大QT間隔延長を提供する、医薬組成物。

【0668】

実施態様39、基準値に対する集団の平均の最大QT間隔延長が、基準値に対する集団の平均の最大QTcf間隔延長である、実施態様38の医薬組成物。

【0669】

実施態様40、(R)-(+)アミスルプリドおよび(S)-(-)-アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で(a)約100mg；または(b)約160mg；または(c)約200mg；または(d)約300mg；または(e)約400mg；または(f)約500mg；または(g)約600mgである、実施態様38の医薬組成物。

【0670】

実施態様41、固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、(R)-(+)アミスルプリドの量が(S)-(-)-アミスルプリドの量より多い、(R)-(+)アミスルプリドおよび(S)-(-)-アミスルプリドの不均衡混合物の形態の200mgのアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、対象集団に投与した場合に、(a)約10ミリ秒未満(ms)；または(b)約9ミリ秒未満(ms)；または(c)約8ミリ秒未満(ms)；または(d)約7ミリ秒未満(ms)；または(e)約6ミリ秒未満(ms)；または(f)約5ミリ秒未満(ms)の投与後12時間の期間での基準値に対する集団の平均最大QTcf間隔延長を提供する、医薬組成物。

【0671】

実施態様42、基準値に対する集団の平均の最大QTcf間隔延長が、幾何平均Cmaxの基準値に対する集団の平均の最大QTcf間隔延長である、実施態様41の医薬組成物。

【0672】

実施態様43、固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、(R)-(+)アミスルプリドの量が(S)-(-)-アミスルプリドの量より多い、(R)-(+)アミスルプリドおよび(S)-(-)-アミスルプリドの不均衡混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、対象集団に投与した場合に、医薬組成物と1日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、(a)即時放出組成物の

10

20

30

40

50

ものよりも少なくとも約 75% 短い；または (b) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約 65% 短い；または (c) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約 60% 短い；または (d) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約 55% 短い；または (e) 即時放出組成物のものよりも少なくとも約 50% 短い投与後 12 時間の期間での基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長を提供する、医薬組成物。

【0673】

実施態様 44、基準値に対する集団の平均の最大 QT 間隔延長が、基準値に対する集団の平均の最大 QT c F 間隔延長である、実施態様 43 の医薬組成物。

【0674】

実施態様 45、即時放出組成物が、表 25 に実質的に記載されている、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、実施態様 43 の医薬組成物。

【0675】

実施態様 46、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で (a) 約 100 mg；または (b) 約 160 mg；または (c) 約 200 mg；または (d) 約 300 mg；または (e) 約 400 mg；または (f) 約 500 mg；または (g) または約 600 mg である、実施態様 43 の医薬組成物。

【0676】

実施態様 47、固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、医薬組成物が対象集団に投与される場合に、投与後約 27 時間で、(a) 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるドーパミン D2 受容体占有率の少なくとも 85%；または (b) 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるドーパミン D2 受容体占有率の少なくとも 90%；または (c) 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成されるドーパミン D2 受容体占有率の少なくとも 95% である集団のドーパミン D2 受容体の平均占有率を提供する、医薬組成物。

【0677】

実施態様 48、即時放出組成物が、表 25 に実質的に記載されている、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、実施態様 47 の医薬組成物。

【0678】

実施態様 49、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で (a) 約 100 mg；または (b) 約 160 mg；または (c) 約 200 mg；または (d) 約 300 mg；または (e) 約 400 mg；または (f) 約 500 mg；または (g) または約 600 mg である、実施態様 47 の医薬組成物。

【0679】

実施態様 50、固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、(R) - (+) - アミスルプリドの量が (S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、対象集団に投与した医薬組成物が、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、アミスルプリドの C_{min} と C_{max} との間の差を最小限に抑えるのに有効であり、C_{min} の値が、投与後約 9 時間以内に測定される、医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0680】

実施態様51、(R) - (+) - アミスルプリドおよび(S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で(a) 約100mg；または(b) 約160mg；または(c) 約200mg；または(d) 約300mg；または(e) 約400mg；または(f) 約500mg；または(g) または約600mgである、実施態様50の医薬組成物。

【0681】

実施態様52、固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、(R) - (+) - アミスルプリドの量が(S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび(S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、ここで、前記組成物が対象集団に投与される場合に、(a) 約2未満；または(b) 約1.9未満；または(c) 約1.8未満であるアミスルプリドのCmax/Cmin比を提供し、Cminの値が投与後約9時間以内に測定される、医薬組成物。

10

【0682】

実施態様53、CmaxおよびCminの値が、集団の幾何平均値であり、値が投与後約9時間以内に測定される、実施態様52の医薬組成物。

【0683】

実施態様54、総量200mgのアミスルプリドを投与する固体経口剤形が、(a) 約350ng/mL未満；(b) 約300ng/mL未満；または(c) 約250ng/mL未満の集団の幾何平均血漿Cmaxを提供する、実施態様52の医薬組成物。

20

【0684】

実施態様55、総量400mgのアミスルプリドを投与する固体経口剤形が、(a) 約500ng/mL未満；(b) 約475ng/mL未満；または(c) 約450ng/mL未満の集団の幾何平均血漿Cmaxを提供する、実施態様52の医薬組成物。

【0685】

実施態様56、(R) - (+) - アミスルプリドおよび(S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で(a) 約100mg；または(b) 約160mg；または(c) 約200mg；または(d) 約300mg；または(e) 約400mg；または(f) 約500mg；または(g) または約600mgである、実施態様52の医薬組成物。

30

【0686】

実施態様57、固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、(R) - (+) - アミスルプリドの量が(S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび(S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含み、

【0687】

二段階インビトロ胃腸模擬溶出試験を使用して溶出性を試験した前記固体経口剤形が、(a) 1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約100%未満のアミスルプリドを放出する；または(b) 1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ75%未満のアミスルプリドを放出する；または(c) 1時間後に約20%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約50%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約75%未満のアミスルプリドを放出する；または(d) 1時間後に約20%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約50%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約50%未満のアミスルプリドを放出する；または(e) 1時間後に約30%以下のアミスルプリドを放出し、約3時間後に約30%から約75%のアミスルプリドを放出し、約12時間後に約75%超の

40

50

アミスルプリドを放出する；または（f）1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約100%未満のアミスルプリドを放出し、約10時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する；または（g）1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約100%未満のアミスルプリドを放出し、約8時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する；または（h）1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約75%未満のアミスルプリドを放出し、約10時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する；または（i）1時間後に約20%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約100%未満のアミスルプリドを放出し、約10時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する；または（j）1時間後に約30%未満のアミスルプリドを放出し、3時間後に約20%超かつ約60%未満のアミスルプリドを放出し、6時間後に約30%超かつ約50%未満のアミスルプリドを放出し、約10時間後に約75%超のアミスルプリドを放出する、医薬組成物。

10

【0688】

実施態様58、二段階胃腸模擬溶出試験が、第一段階で、約2のpHを有する500mlの水性媒体を含み、1時間後に、第二段階のpHが6.8になるように400mlの水性バッファー媒体を添加し；二段階インビトロ胃腸模擬溶出試験の両方の段階における温度が、約37である、実施態様57の医薬組成物。

20

【0689】

実施態様59、二段階胃腸模擬溶出試験が、（a）米国薬局方（USP）第711章溶出試験の装置2；USP41-NF36一般章<711>溶出試験、および（b）日本薬局方（JP）一般試験<6.10>のうちの1以上に記載されているものに実質的に従ったパドル装置で実施される、実施態様57の医薬組成物。

【0690】

実施態様60、固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、（R）-（+）-アミスルプリドの量が（S）-（-）-アミスルプリドの量より多い、（R）-（+）-アミスルプリドおよび（S）-（-）-アミスルプリド不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含み、

30

【0691】

米国薬局方（USP）第711章溶出試験の装置2；USP41-NF36一般章<711>溶出試験に記載されているパドル装置で、表5に記載されている二段階インビトロ溶出試験を使用して溶出性を試験した前記固体経口剤形が、（a）図1Cにおけるロット3Cのプロファイル；または（b）図1Cにおけるロット2Cのプロファイル；または（c）図1Dにおける実施例7Aパート1もしくはパート2の試験に使用されるロット3Zのプロファイル；または（d）図1Dにおける実施例7A、パート1の摂食状態の試験に使用されるロット3Zのプロファイル；または（e）図1Dにおける実施例7BのMAD/PET試験に使用されるロット3Zのプロファイル；または（f）図1Dにおけるロット4Zのプロファイル；または（g）図1Dにおけるロット5Zのプロファイル；または（h）図1Dにおけるロット6Zのプロファイル；または（i）0から6時間の期間にわたる、図1Eにおけるロット7Cのプロファイル；または（j）0から6時間の期間にわたる、図1Eにおけるロット8Cのプロファイル；または（k）実施例7B、実施例7Aパート1の試験に使用されるロット3Zのプロファイル、または（l）図1Dにおける実施例7Aパート2の試験に使用されるロット3Zのプロファイルと実質的に同一の溶出プロファイルを有する、医薬組成物。

40

【0692】

実施態様61、固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、（R）-（+）-アミスルプリドの量が（S）-（-）-アミスルプリドの量より多い、（R）-（+）-

50

アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含み、

【0693】

前記医薬組成物が対象集団に投与される場合に、(a) 図22Bにおけるロット4Zのプロファイル；または(b) 図22Cにおけるロット3Zのプロファイル；または(c) 図22Dにおけるロット3Z摂食状態のプロファイル；(d) 図22Fにおけるロット4Zのプロファイル；または(e) 図22Hにおけるロット3Zのプロファイル；または(f) 図22Iにおけるロット3Z摂食状態のプロファイル；または(g) 図22Jにおけるロット3Zのプロファイル；または(h) 図22Gにおけるロット5Zのプロファイル；または(i) 図22Kにおけるロット6Zのプロファイルと実質的に同一の血漿中濃度プロファイルを提供する、医薬組成物。

10

【0694】

実施態様62、固体経口剤形の医薬組成物であって、固体経口剤形が、(R) - (+) - アミスルプリドの量が(S) - (-) - アミスルプリドの量より多い、(R) - (+) - アミスルプリドおよび(S) - (-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに持続放出性薬剤を含み、

【0695】

前記固体経口剤形が対象集団に投与される場合に、(i) 投与後約4時間から約6時間である、アミスルプリドの集団の幾何平均Tmax；(ii) (a) 投与から約48時間の曲線下面積(AUC₀₋₄₈)の約19%未満；または(b) 投与から約48時間の集団の平均曲線下面積(AUC₀₋₄₈)の約18%未満；または(c) 投与から48時間の曲線下面積(AUC₀₋₄₈)の約17%未満；または(d) 投与から48時間の曲線下面積(AUC₀₋₄₈)の約16%未満；または(e) 投与から48時間の曲線下面積(AUC₀₋₄₈)の約15%未満；または(f) 投与から48時間の曲線下面積(AUC₀₋₄₈)の約14%未満；または(g) 投与から48時間の曲線下面積(AUC₀₋₄₈)の約13%未満；または(h) 投与から48時間の曲線下面積(AUC₀₋₄₈)の約12%未満である、TmaxまでのAUC(AUC_{0-Tmax})を提供する、医薬組成物。

20

【0696】

実施態様63、(R) - (+) - アミスルプリドと(S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩のエナンチオマー比が、遊離塩基の重量で約85：15である、実施態様40、41、46、47、51および56のいずれか1つの医薬組成物。

30

【0697】

実施態様64、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤が、持続放出性薬剤を含む、実施態様63の医薬組成物。

【0698】

実施態様65、持続放出性薬剤が、(a) 固体経口剤形の総重量に対して約10%から約50%；または(b) 固体経口剤形の総重量に対して約30%から約50%；または(c) 固体経口剤形の総重量に対して約20%から約40%；または(d) 固体経口剤形の総重量に対して約20%から約30%の量である、実施態様64の医薬組成物。

40

【0699】

実施態様66、固体経口剤形が錠剤である、実施態様65の医薬組成物。

【0700】

実施態様67、持続放出性薬剤が、マトリックス形成剤を含む、実施態様66の医薬組成物。

【0701】

実施態様68、マトリックス形成剤が、1つまたは複数のセルロースエーテルを含む、実施態様67の医薬組成物。

【0702】

50

実施態様 69、持続放出性薬剤が、固体経口剤形の総重量に対して約 20% から約 40% の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施態様 66 の医薬組成物。

【0703】

実施態様 70、固体経口剤形が、固体経口剤形の総重量に対して、約 35% から約 45% のアミスルプリド、約 20% から約 40% の薬学的に許容される充填剤、および約 20% から約 35% の持続放出性薬剤を含む、実施態様 63 の医薬組成物。

【0704】

実施態様 71、対象集団に投与した場合に、(a) 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される集団の幾何平均 C_{max} の約 80% 未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均血漿 C_{max} 、および (b) 医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物により達成される投与後 0 から 24 時間の集団の幾何平均 $AUC(0-24)$ の約 80% 未満である、アミスルプリドの集団の幾何平均 $AUC(0-24)$ を提供する、実施態様 63 の医薬組成物。

【0705】

実施態様 72、即時放出組成物が、表 25 に実質的に記載されている、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物である、実施態様 71 の医薬組成物。

【0706】

実施態様 73、対象集団に投与した場合に、投与の約 27 時間後に、(a) 約 20% から約 60% の集団のドーパミン D2 受容体の平均占有率または (b) 約 30% から約 50% の集団のドーパミン D2 受容体の平均占有率を提供し、ここで、D2 受容体占有率が、表 38 および本明細書に実質的に記載されている陽電子放射断層撮影法 (PET) を使用して測定される、実施態様 63 の医薬組成物。

【0707】

実施態様 74、(S) - (-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩の量が、遊離塩基の重量で約 100 mg 未満である、実施態様 73 の医薬組成物。

【0708】

実施態様 75、実施態様 63 の固体経口剤形を投与することを含む、精神障害を治療する方法。

【0709】

実施態様 76、遊離塩基の重量でアミスルプリドを 1 日当たり約 200 mg から約 400 mg の総量で、固体経口剤形を 1 日 1 回投与される、実施態様 75 の方法。

【0710】

実施態様 77、精神障害が、(a) 鬱病性障害；または (b) 双極性障害；または (c) 双極性鬱病；または (d) 大鬱病性障害 (MDD)；または (e) 混合性の特徴を伴う大鬱病性障害 (MDD - MF)；または (f) 治療抵抗性鬱病 (TRD)；または (g) 統合失調症；または (h) 統合失調症の陰性症状である、実施態様 76 の方法。

【0711】

実施態様 78、精神障害が、双極性障害；双極性鬱病；またはその両方である、実施態様 76 の方法。

【0712】

実施態様 79、遊離塩基の重量でアミスルプリドを 1 日当たり約 200 mg から約 400 mg の総量で、実施態様 63 の固体経口剤形を 1 日 1 回投与することを含む、双極性鬱病を治療する方法。

【0713】

実施態様 80、治療上有効な量の実施態様 63 の医薬組成物を投与することを含む、双極性鬱病を治療する方法。

【0714】

実施態様 81、(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリド、

または薬学的に許容されるそれらの塩のエナンチオマー比が、遊離塩基の重量で約 85 : 15 である、実施態様 57、60、61 および 62 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【0715】

実施態様 82、持続放出性薬剤が、(a) 固体経口剤形の総重量に対して約 10% から約 50% ; または (b) 固体経口剤形の総重量に対して約 30% から約 50% ; または (c) 固体経口剤形の総重量に対して約 20% から約 40% ; または (d) 固体経口剤形の総重量に対して約 20% から約 30% の量である、実施態様 81 の医薬組成物。

【0716】

実施態様 83、固体経口剤形が錠剤である、実施態様 82 の医薬組成物。

【0717】

実施態様 84、持続放出性薬剤が、マトリックス形成剤を含む、実施態様 83 の医薬組成物。

【0718】

実施態様 85、マトリックス形成剤が、1 つまたは複数のセルロースエーテルを含む、実施態様 83 の医薬組成物。

【0719】

実施態様 86、持続放出性薬剤が、固体経口剤形の総重量に対して約 20% から約 40% の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施態様 83 の医薬組成物。

【0720】

実施態様 87、固体経口剤形が、1 つまたは複数の (a) 充填剤 ; (b) 結合剤 ; および (c) 滑沢剤を含む、実施態様 83 の医薬組成物。

【0721】

実施態様 88、滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムを含む、実施態様 87 の医薬組成物。

【0722】

実施態様 89、充填剤が、D - マンニトールを含み、固体経口剤形が、錠剤の総重量に対して約 0.5% から約 2% の、ポリビニルアルコールを含む結合剤を含む、実施態様 87 の医薬組成物。

【0723】

実施態様 90、固体経口剤形が、固体経口剤形の総重量に対して、約 35% から約 45% のアミスルプリド、約 20% から約 40% の薬学的に許容される充填剤、および約 20% から約 35% の持続放出性薬剤を含む、実施態様 81 の医薬組成物。

【0724】

実施態様 91、(R) - (+) - アミスルプリドと (S) - (-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が、(a) 遊離塩基の重量で約 65 : 35 から約 88 : 12 ; または (b) 遊離塩基の重量で約 75 : 25 から約 88 : 12 ; または (c) 遊離塩基の重量で約 80 : 20 から約 88 : 12 ; または (d) 遊離塩基の重量で約 85 : 15 から約 90 : 10 である、実施態様 38、41、43、47、50、52、57、60、61 および 62 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【0725】

実施態様 92、(R) - (+) - アミスルプリドおよび (S) - (-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、(a) 遊離塩基の重量に対して約 50 mg から約 600 mg ; または (b) 遊離塩基の重量に対して約 200 mg から約 600 mg ; または (c) 遊離塩基の重量に対して約 100 mg から約 500 mg ; または (d) 遊離塩基の重量に対して約 100 mg から約 400 mg ; または (e) 遊離塩基の重量に対して約 200 mg から約 400 mg である、実施態様 38、43、47、50、52、57、60 および 62 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【0726】

実施態様 93、遊離塩基の重量で約 170 mg の (R) - (+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩 ; および遊離塩基の重量で約 30 mg の (S) - (-)

10

20

30

40

50

- アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩を含む、実施態様 9 2 の医薬組成物。

【 0 7 2 7 】

実施態様 9 4、遊離塩基の重量で約 8 5 m g の (R) - (+) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩；および遊離塩基の重量で約 1 5 m g の (S) - (-) - アミスルプリドまたは薬学的に許容されるそれらの塩を含む、実施態様 9 2 の医薬組成物。

【 0 7 2 8 】

実施態様 9 5、対象集団に投与した場合に、(a) アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 4 5 ミリ秒 (m s) 未満；または (b) アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 4 0 ミリ秒 (m s) 未満；または (c) アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 3 5 ミリ秒 (m s) 未満；または (d) アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 3 0 ミリ秒 (m s) 未満；または (e) アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 2 5 ミリ秒 (m s) 未満；または (f) アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 2 0 ミリ秒 (m s) 未満；または (g) アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 1 5 ミリ秒 (m s) 未満；または (h) アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 1 0 ミリ秒 (m s) 未満；または (i) アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 0 5 ミリ秒 (m s) 未満；または (j) アミスルプリド 1 0 m g 当たり約 0 . 0 2 ミリ秒 (m s) 未満の投与後 1 2 時間の期間での基準値に対する集団の平均の最大 Q T 間隔延長を提供する、実施態様 4 7、5 0、5 2、5 7、6 0、6 1 および 6 2 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【 0 7 2 9 】

実施態様 9 6、対象集団に投与した場合に、医薬組成物と 1 日当たりの総量が同一のアミスルプリドを有する即時放出組成物と比較して、(a) 即時放出組成物の C m a x の約 8 0 % 未満；(b) 即時放出組成物の C m a x の約 7 5 % 未満；または (c) 即時放出組成物の C m a x の約 6 5 % 未満；または (d) 即時放出組成物の C m a x の約 6 0 % 未満；または (e) 即時放出組成物の C m a x の約 5 5 % 未満；または (f) 即時放出組成物の C m a x の約 5 0 % 未満であるアミスルプリドの血漿 C m a x を提供する、実施態様 3 8、4 1、4 3、4 7、5 0、5 2、5 7、6 0 および 6 1 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【 0 7 3 0 】

実施態様 9 7、対象集団に投与した場合に、(a) 1 0 分を超える急速眼球運動 (R E M) 睡眠の減少；または (b) 約 1 5 分から約 4 5 分の R E M 睡眠の減少；または (c) 約 1 5 分から約 3 0 分の R E M 睡眠の減少により特徴付けられる R E M 睡眠における時間の抑制をもたらす、実施態様 4 0、4 1、4 6、4 7、5 0、5 6、5 7、6 0、6 1 および 6 2 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【 0 7 3 1 】

実施態様 9 8、対象集団に投与した場合に、(a) 2 0 分を超える急速眼球運動 (R E M) 睡眠への待ち時間；または (b) 3 0 分を超える R E M 睡眠への待ち時間により特徴付けられる R E M 睡眠における時間の抑制をもたらす、実施態様 4 0、4 1、4 6、4 7、5 0、5 6、5 7、6 0、6 1 および 6 2 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【 0 7 3 2 】

実施態様 9 9、対象集団に投与した場合に、(a) 5 % を超える総睡眠時間に対する総急速眼球運動 (R E M) 睡眠時間の減少；または (b) 6 . 5 % を超える総睡眠時間に対する総 R E M 睡眠時間の減少により特徴付けられる R E M 睡眠における時間の抑制をもたらす、実施態様 4 0、4 1、4 6、4 7、5 0、5 6、5 7、6 0、6 1 および 6 2 のいずれか 1 つの医薬組成物。

【 0 7 3 3 】

実施態様 1 0 0、対象集団に投与した医薬組成物が、投与後約 4 時間から約 6 時間の集団の幾何平均 T m a x を提供する、実施態様 4 0、4 1、4 6、4 7、5 0、5 6、5 7、6 0 および 6 1 のいずれか 1 つの医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0734】

実施態様101、錠剤の形態の医薬組成物であって、錠剤が、(R)-(+) - アミスルプリドと(S)-(-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が、遊離塩基の重量で約80:20から約88:12であり、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で約100mgから約500mgである、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリドの不均等混合物の形態のアミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩；ならびに錠剤の総重量に対して約10%から約50%の量の持続放出性薬剤を含む、医薬組成物。

【0735】

実施態様102、(R)-(+) - アミスルプリドおよび(S)-(-) - アミスルプリド、または薬学的に許容されるそれらの塩を組み合わせた量が、遊離塩基の重量で約200mgであり、(R)-(+) - アミスルプリドと(S)-(-) - アミスルプリドのエナンチオマー比が、遊離塩基の重量で85:15である、実施態様101の医薬組成物。

【0736】

実施態様103、錠剤が、錠剤の総重量に対して約35%から約45%のアミスルプリド、錠剤の総重量に対して約20%から約40%の薬学的に許容される充填剤、および錠剤の総重量に対して約20%から約30%の持続放出性薬剤を含む、実施態様102の医薬組成物。

【0737】

実施態様104、持続放出性薬剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施態様103の医薬組成物。

【0738】

実施態様105、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、アミスルプリドのメジアン径の5~15倍のメジアン径を有する、実施態様104の医薬組成物。

【0739】

実施態様106、充填剤が、D-マンニトールを含み、錠剤が、錠剤の総重量に対して約0.5%から約2%の、ポリビニルアルコールを含む結合剤を含む、実施態様104の医薬組成物。

【0740】

実施態様107、錠剤が、顆粒外成分と混和した顆粒成分を含み、顆粒成分がアミスルプリドおよび結合剤を含み；および顆粒外成分が持続放出性薬剤を含む、実施態様101の医薬組成物。

【0741】

実施態様108、顆粒成分が、1つまたは複数の(a)充填剤；および(b)結合剤を含む、実施態様107の医薬組成物。

【0742】

実施態様109、顆粒が、(a)約60重量%から約80重量%のアミスルプリド、約10重量%から約30重量%の充填剤、および約1重量%から約5重量%の結合剤；または(b)約70重量%から約80重量%のアミスルプリド、約20重量%から約25重量%の充填剤、および約1重量%から約5重量%の結合剤を含む、実施態様108の医薬組成物。

【0743】

実施態様110、顆粒成分が、顆粒成分の重量を基準として、約73重量%から約78重量%のアミスルプリド、約10重量%から約12重量%のD-マンニトール、約10重量%から約12重量%のアルファ化デンプン、および約1重量%から約重量3%のポリビニルアルコールを含む、実施態様108の医薬組成物。

【0744】

実施態様111、顆粒外成分が、1つまたは複数の(a)充填剤；(b)結合剤；およ

10

20

30

40

50

び(c)滑沢剤を含む、実施態様107の医薬組成物。

【0745】

実施態様112、錠剤(顆粒と顆粒外成分)が、(a)錠剤の総重量に対して約20%から約70%の持続放出性薬剤の顆粒;または(b)錠剤の総重量に対して約10%から約50%の持続放出性薬剤を含む、実施態様107の医薬組成物。

【0746】

実施態様113、錠剤(顆粒と顆粒外成分)が、(a)錠剤の総重量に対して約6%から約60%の、顆粒および顆粒外の両方で組み合わせた量の充填剤;または(b)錠剤の総重量に対して約10%から約50%の、顆粒および顆粒外の両方で組み合わせた量の充填剤を含む、実施態様107の医薬組成物。

10

【0747】

実施態様114、錠剤(顆粒と顆粒外成分)が、錠剤の総重量に対して約1%から約2%の滑沢剤を含む、実施態様107の医薬組成物。

【0748】

実施態様115、滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムである、実施態様115の医薬組成物。

【0749】

実施態様116、錠剤(顆粒と顆粒外成分)が、(a)錠剤の総重量に対して約34%から約39%のD-マンニトール、および錠剤の総重量に対して約15%のヒドロキシプロピルメチルセルロース;または(b)錠剤の総重量に対して約24%から約29%のD-マンニトール、および錠剤の総重量に対して約25%のヒドロキシプロピルメチルセルロース;または(c)錠剤の総重量に対して約4%から約9%のD-マンニトール、および錠剤の総重量に対して約45%のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施態様107の医薬組成物。

20

【0750】

本発明は、特定の実施態様に関して記載されているが、この記載は、限定的な意味で解釈されることを意味しない。本発明はこのように記載されており、同発明を多くの手法で変化させてよいことは明らかである。そのようなバリエーションは本発明の精神および範囲からの逸脱とされず、すべてのそのような改変、代用物、および等価物は、当業者に明らかのように、以下の特許請求の範囲内に含まれることが意図されている。

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 - 1 】

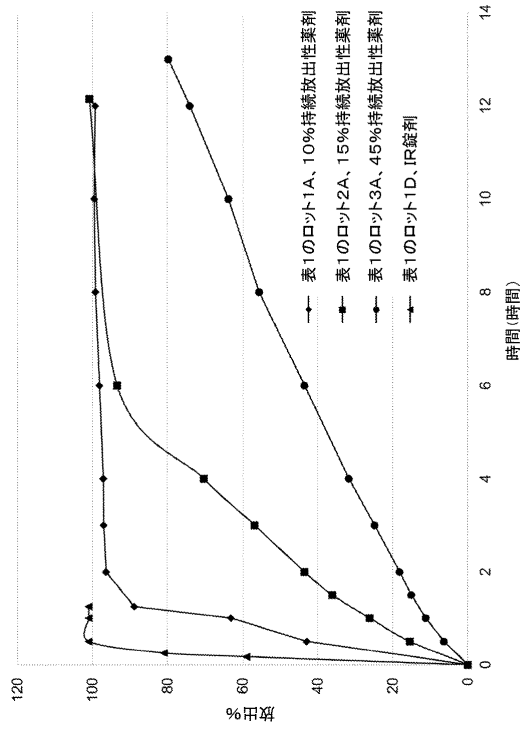


FIG. 1A

【 図 1 - 2 】

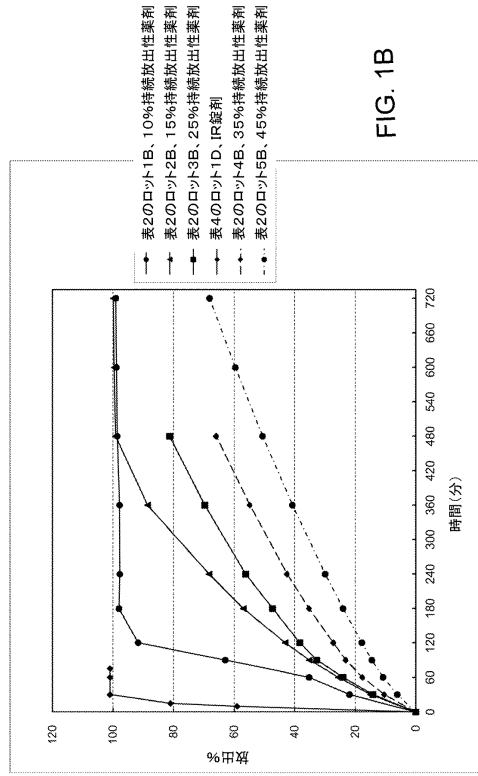


FIG. 1B

10

20

30

40

50

【 図 1 - 3 】

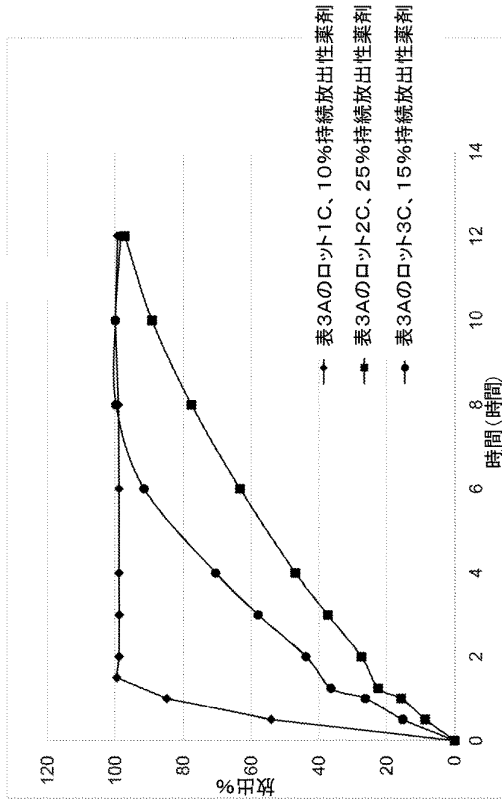


FIG. 1C

【 図 1 - 4 】

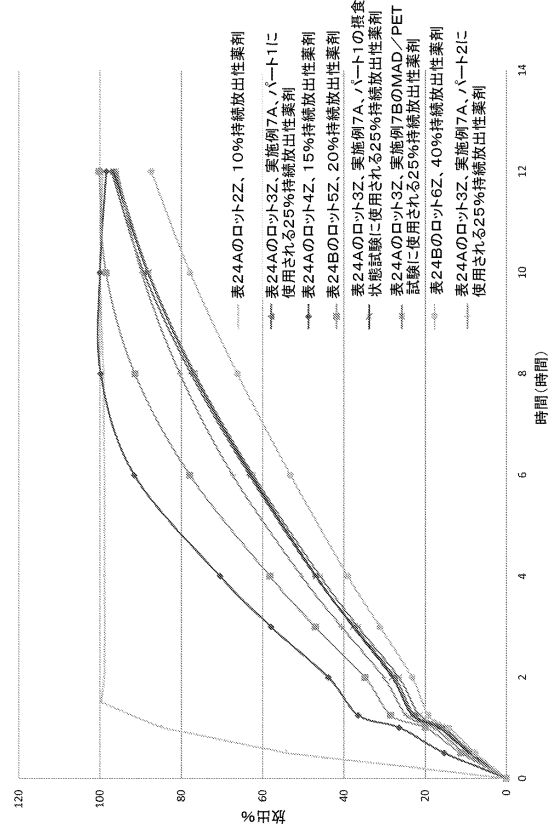


FIG. 1D

【 図 1 - 5 】

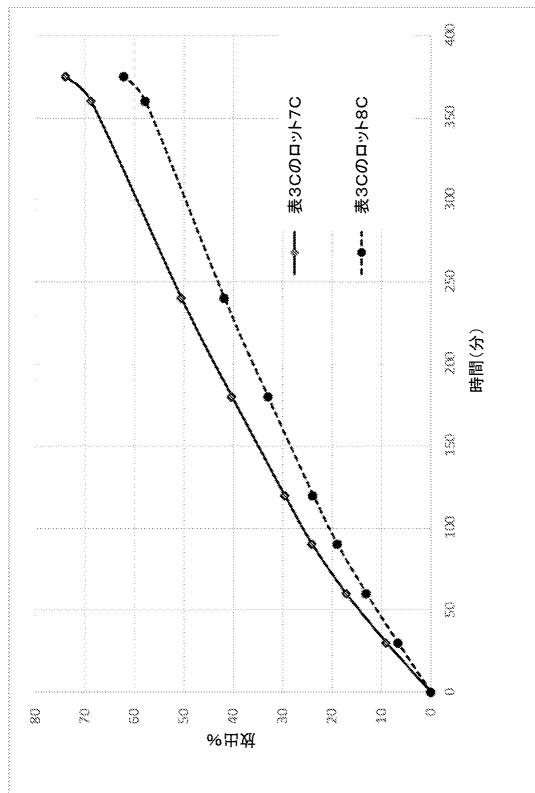


FIG. 1E

【 図 2 】

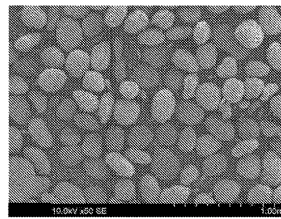


FIG. 2A

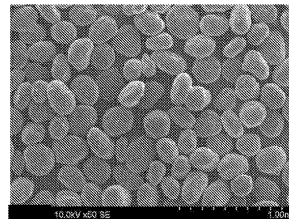


FIG. 2B

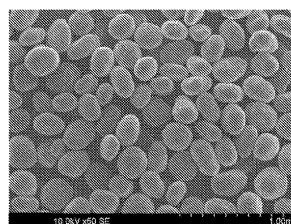


FIG. 2C

10

20

30

40

50

【 図 3 - 1 】

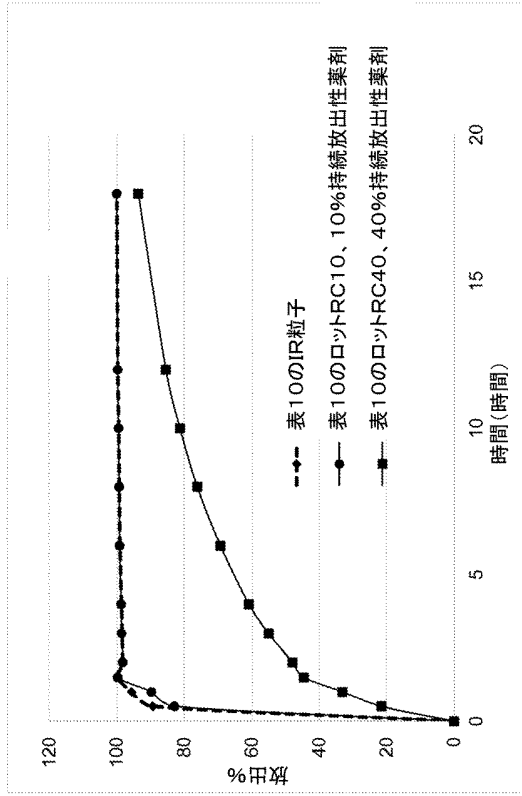


FIG. 3A

【 図 3 - 2 】

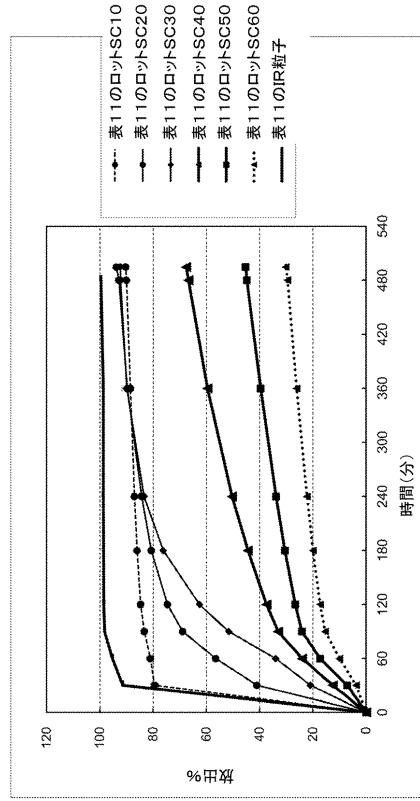


FIG. 3B

10

20

【 図 4 - 1 】

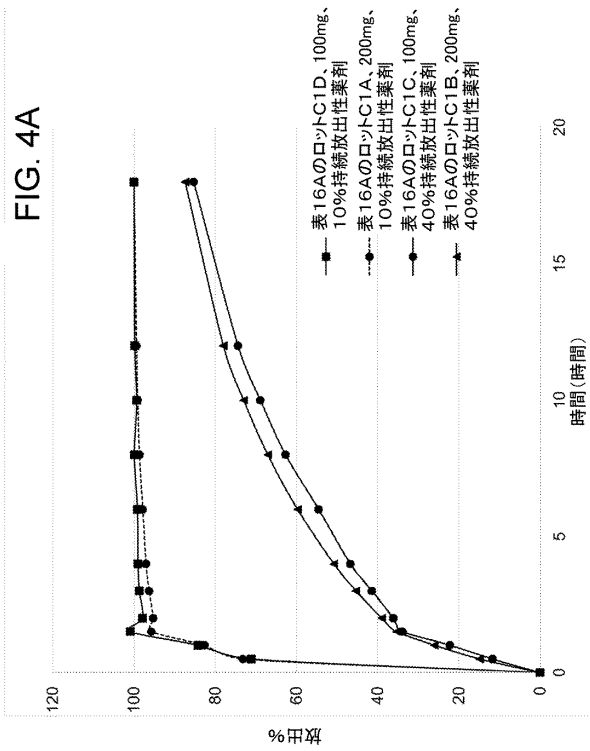


FIG. 4A

【 図 4 - 2 】

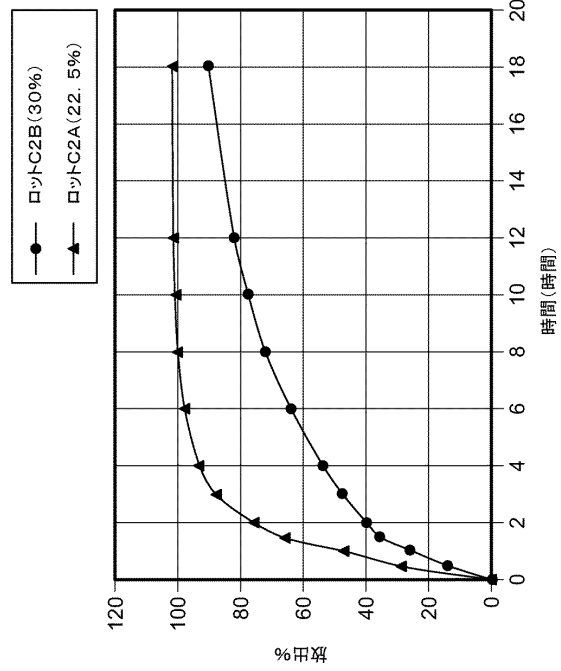


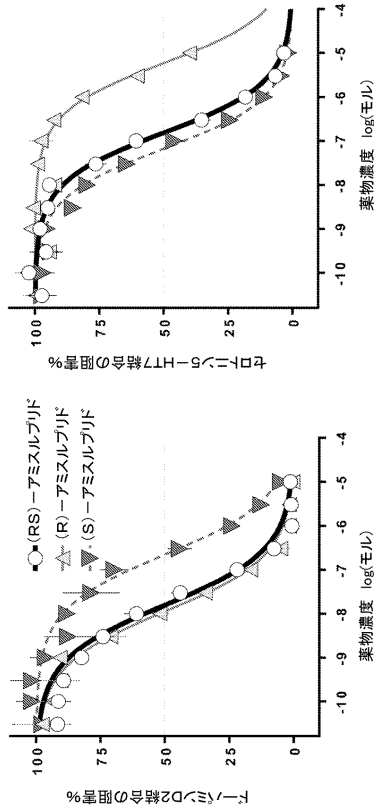
FIG. 4B

30

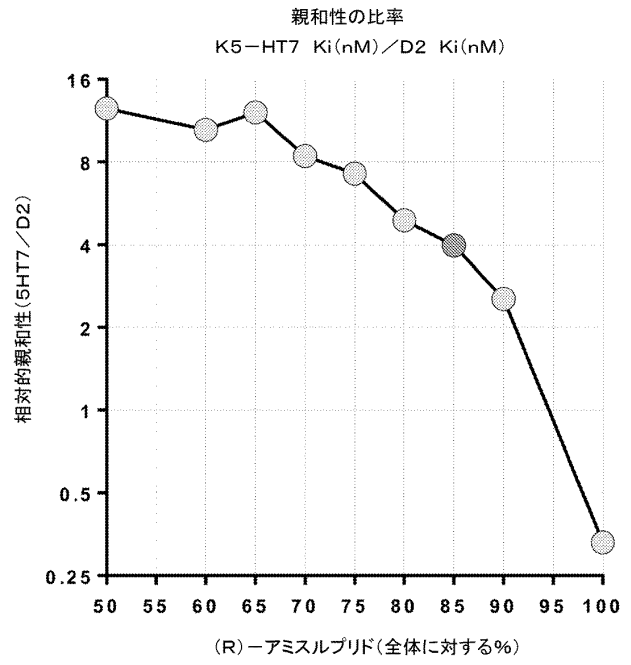
40

50

【 図 5 - 1 】



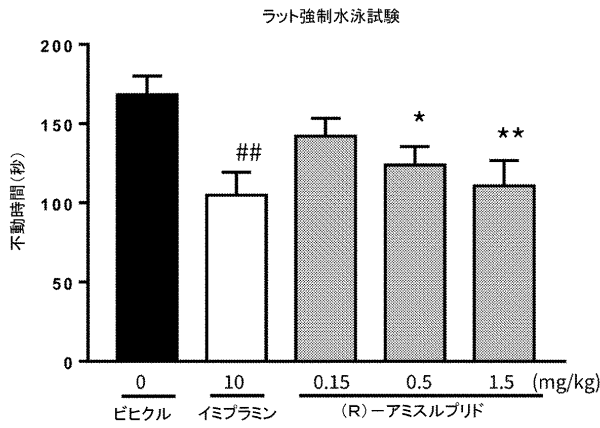
【 図 5 - 2 】



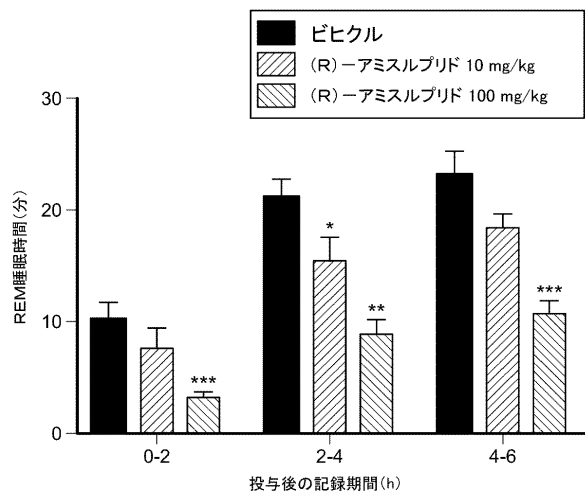
10

20

【 図 6 】



【 図 7 - 1 】



30

40

50

【 図 7 - 2 】

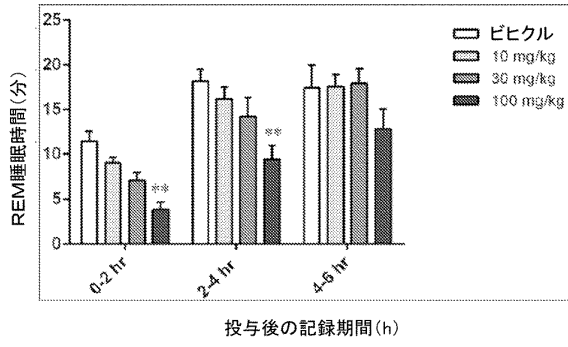


FIG. 7B

【 図 7 - 3 】

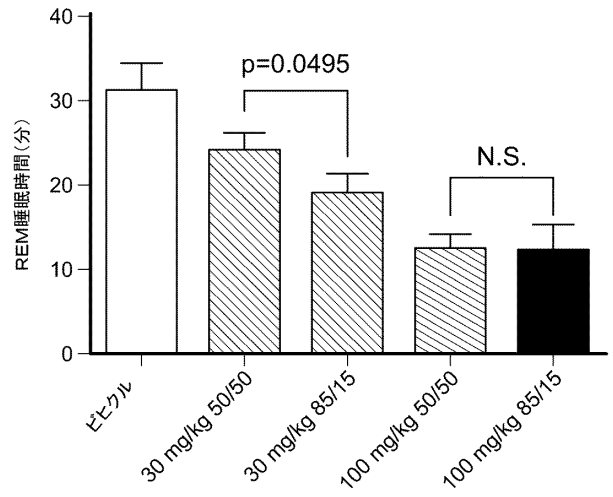


FIG. 7C

【 図 7 - 4 】

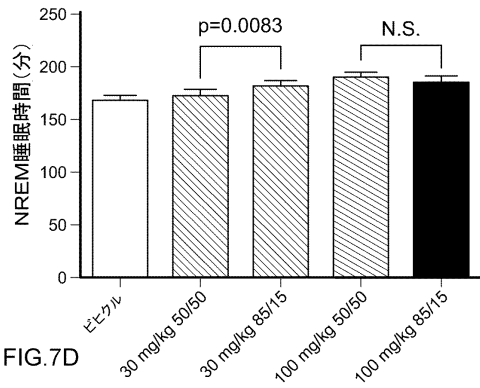


FIG. 7D

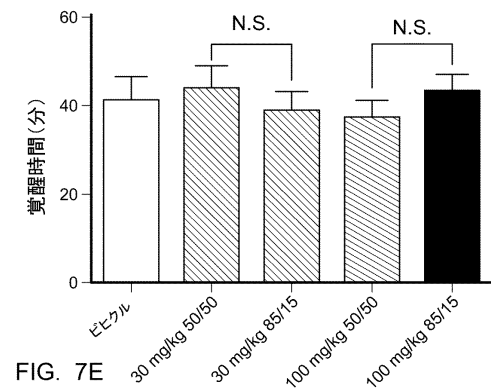


FIG. 7E

【 図 8 】

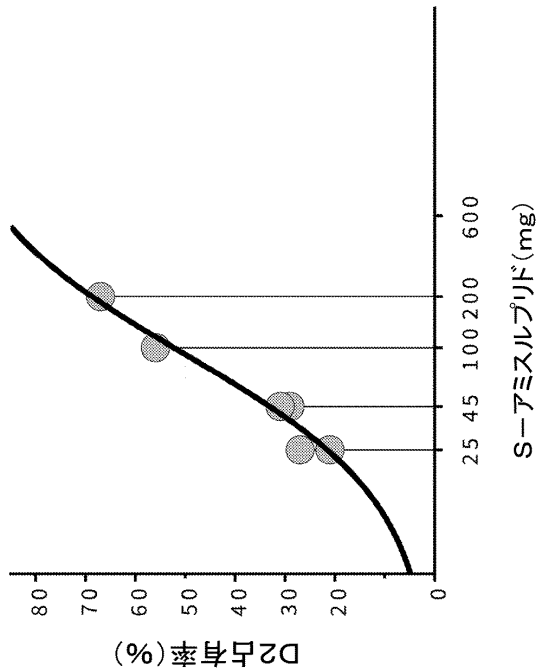


FIG. 8

10

20

30

40

50

【 図 9 】

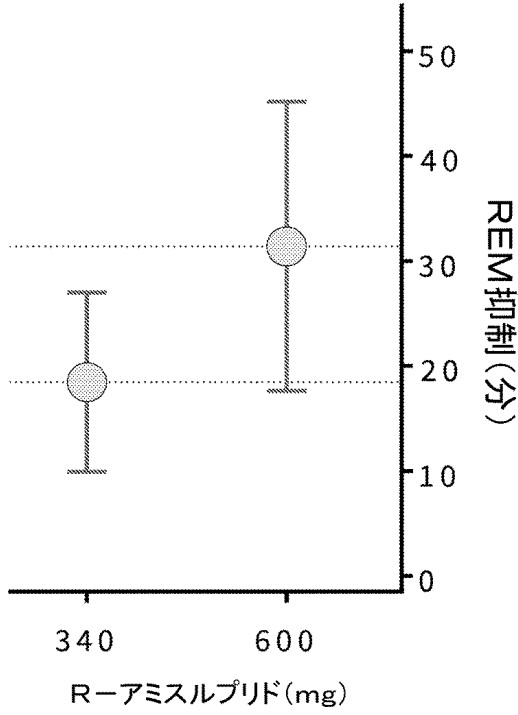


FIG. 9

【 図 10 - 1 】

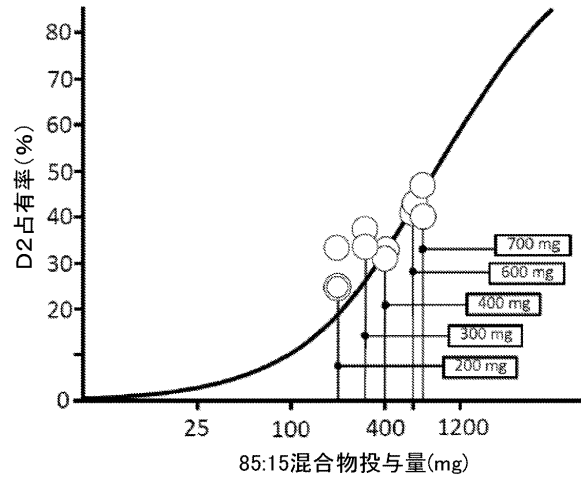


FIG. 10A

10

20

【 図 10 - 2 】

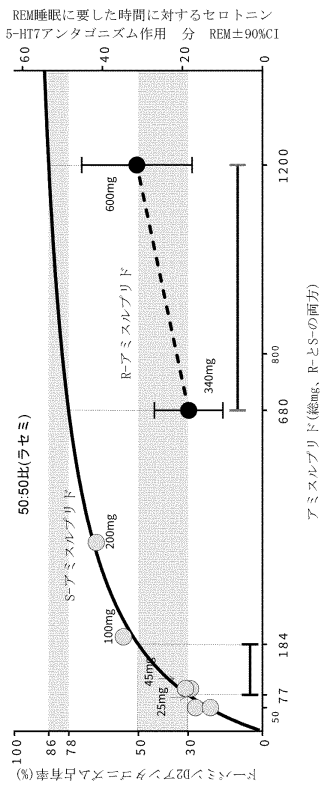


FIG. 10B

【 図 10 - 3 】

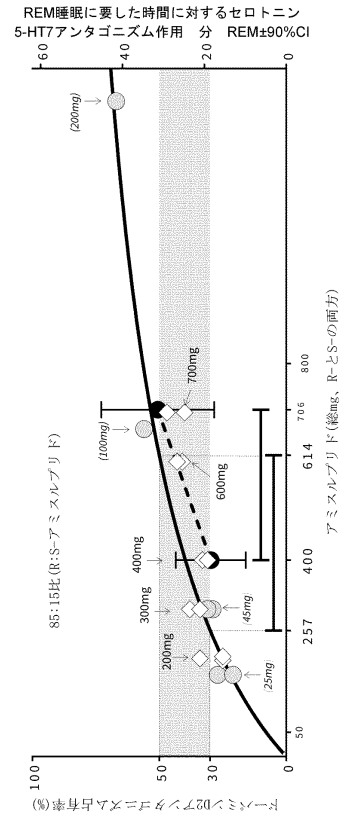


FIG. 10C

30

40

50

【 図 1 1 - 1 】

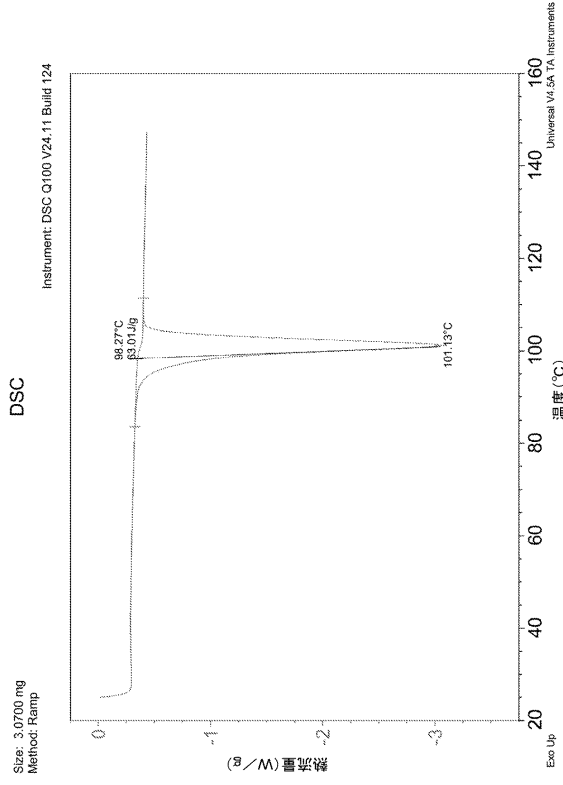


FIG. 11A

【 図 1 1 - 2 】

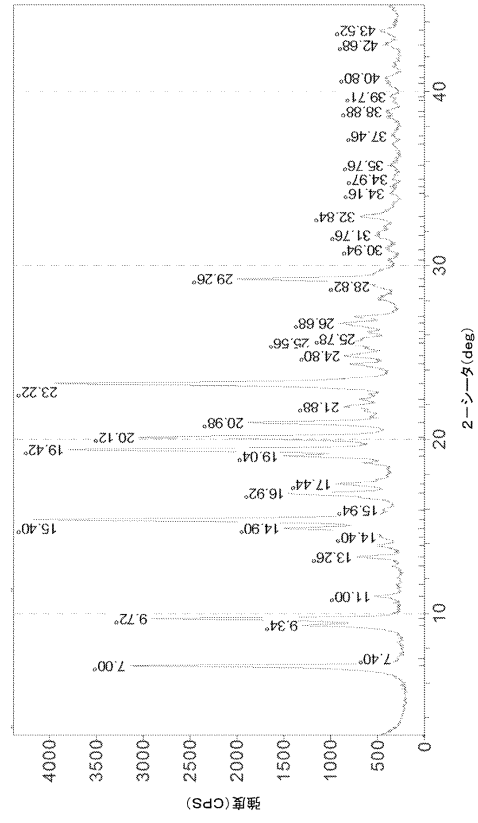


FIG. 11B

10

20

【 図 1 1 - 3 】

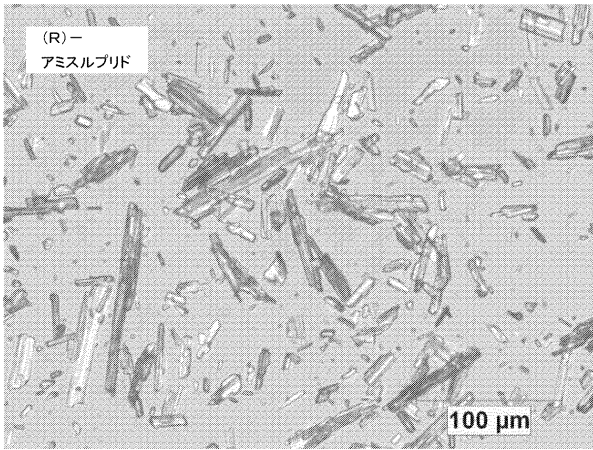


FIG. 11C

【 図 1 2 - 1 】

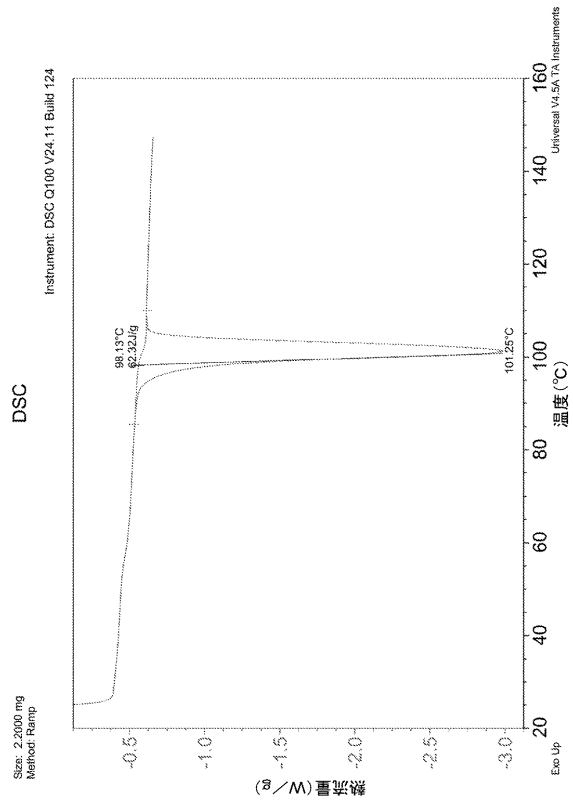


FIG. 12A

30

40

50

【 図 1 2 - 2 】

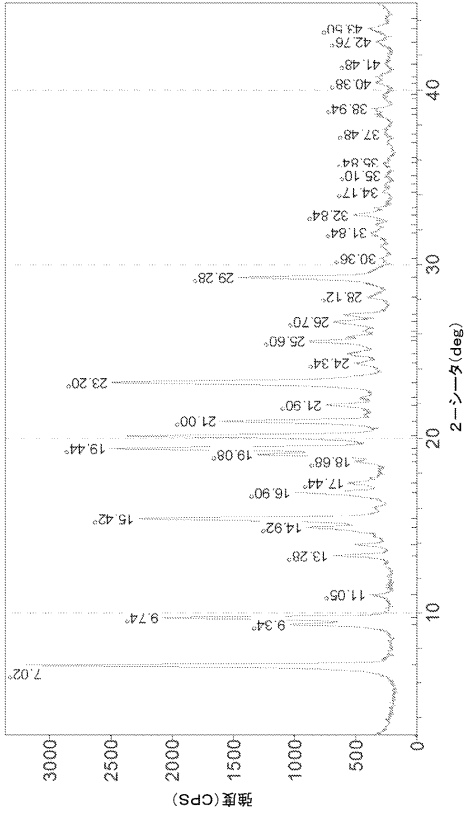


FIG. 12B

【 図 1 2 - 3 】

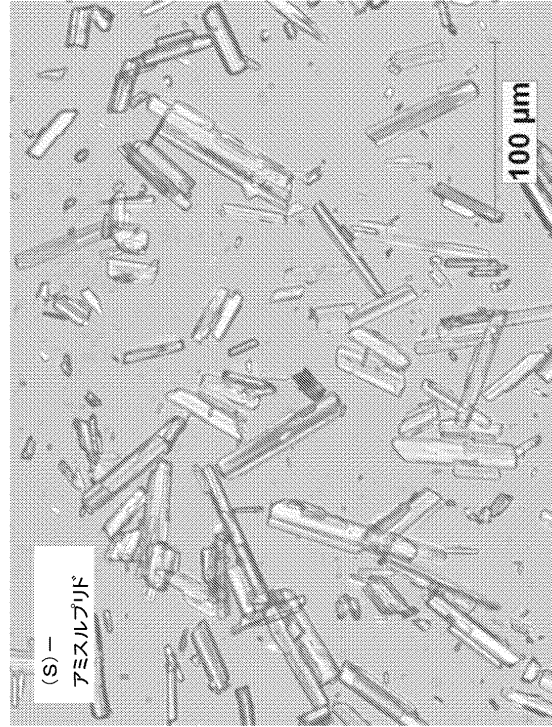


FIG. 12C

10

20

【 図 1 2 - 4 】

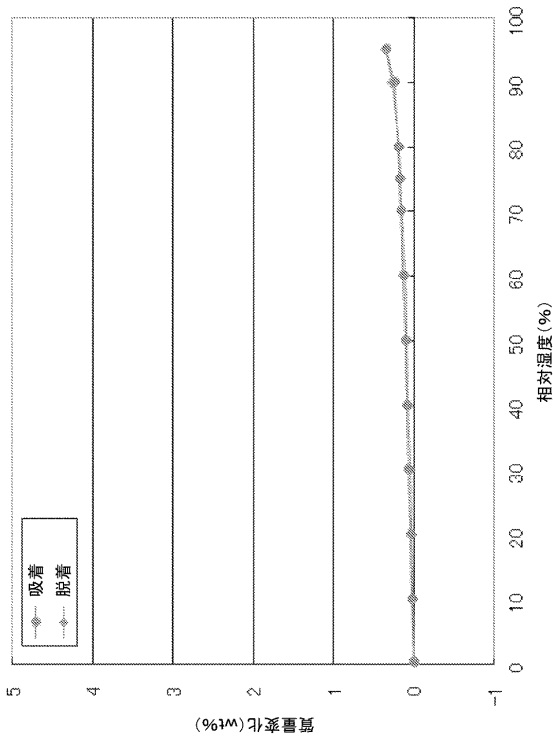


FIG. 12D

【 図 1 3 】

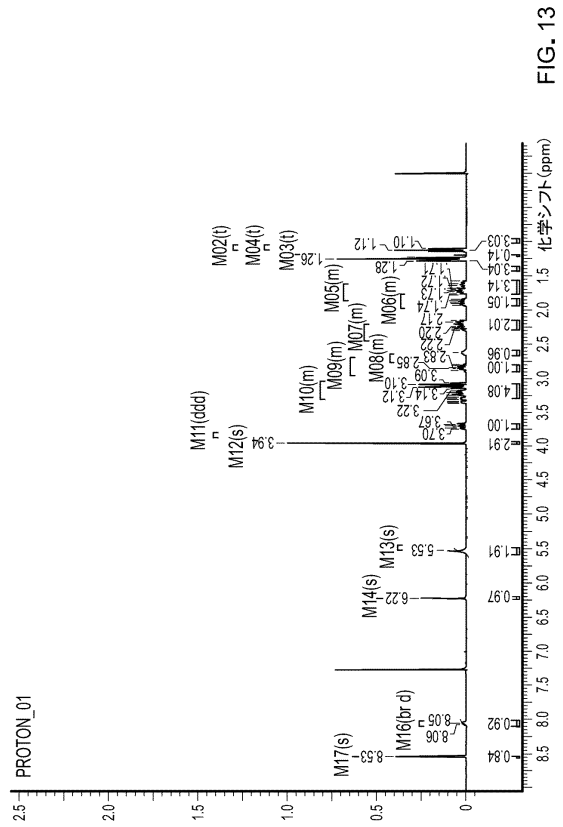


FIG. 13

30

40

50

【 14 】

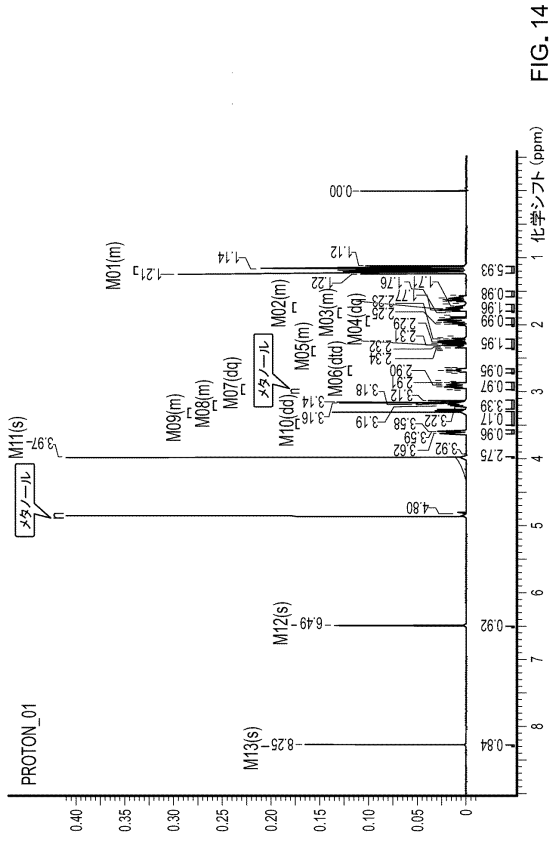


FIG. 14

【 15 - 1 】

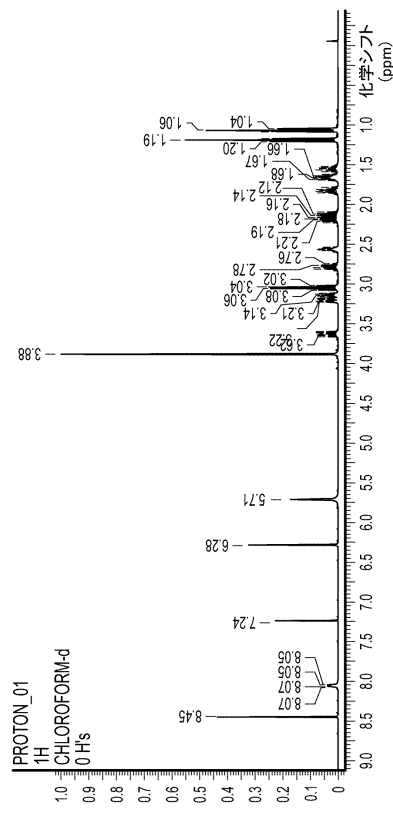


FIG. 15A

10

20

【 15 - 2 】

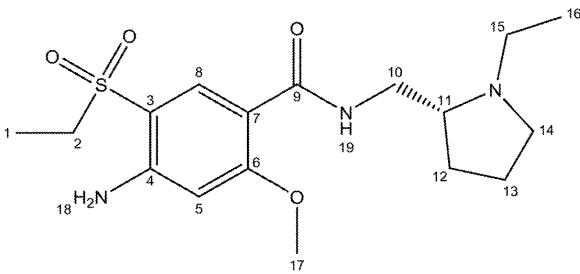


FIG. 15B

【 16 - 1 】

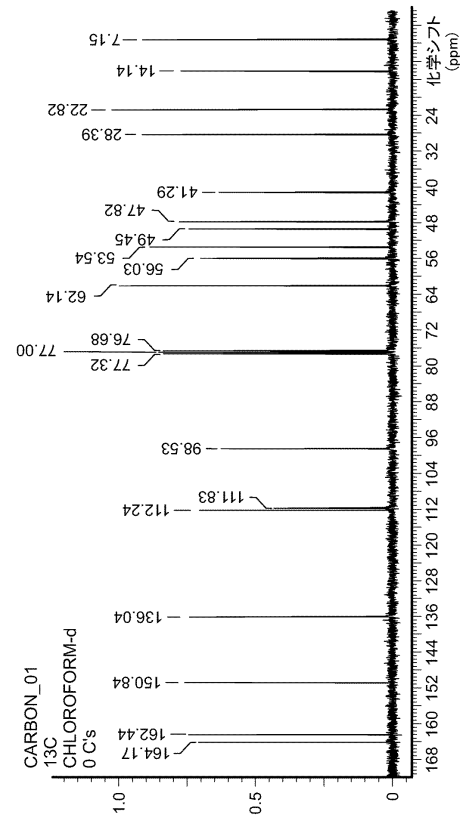


FIG. 16A

30

40

50

【 16 - 2 】

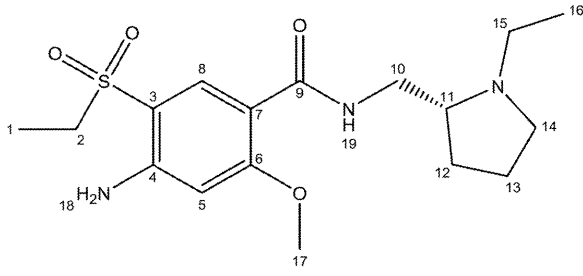


FIG. 16B

【 17 - 1 】

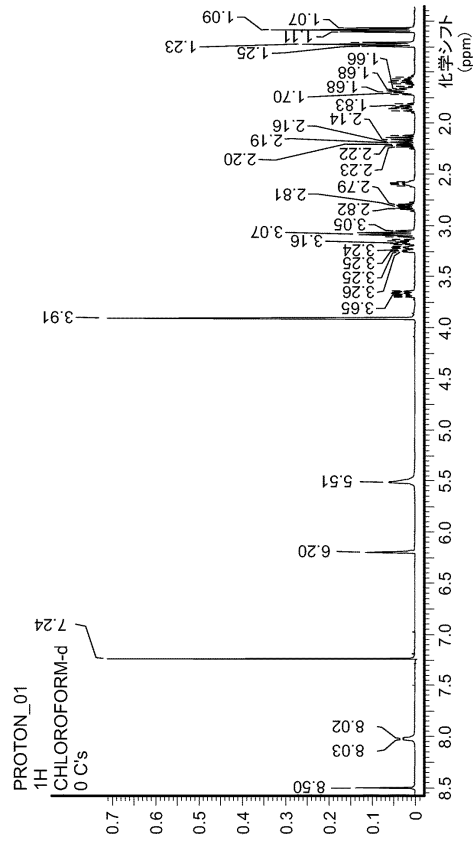


FIG. 17A

10

20

【 17 - 2 】

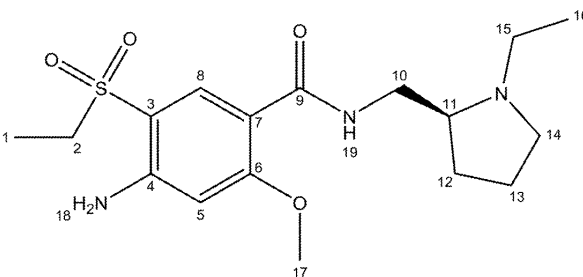


FIG. 17B

【 18 - 1 】

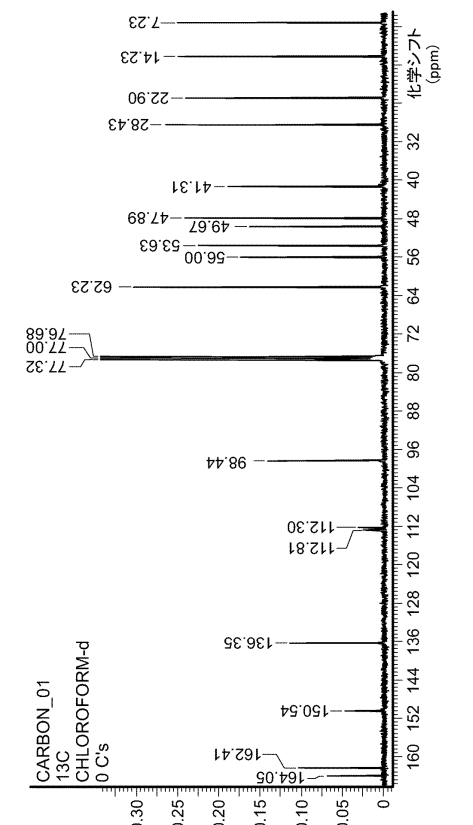


FIG. 18A

30

40

50

【 図 18 - 2 】

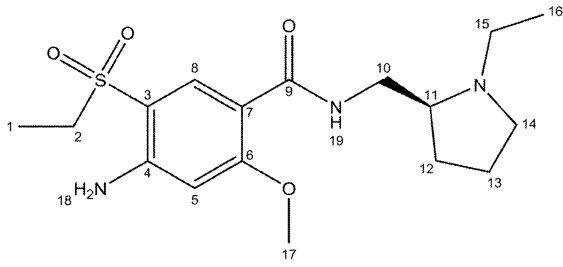


FIG. 18B

【 図 19 - 1 】

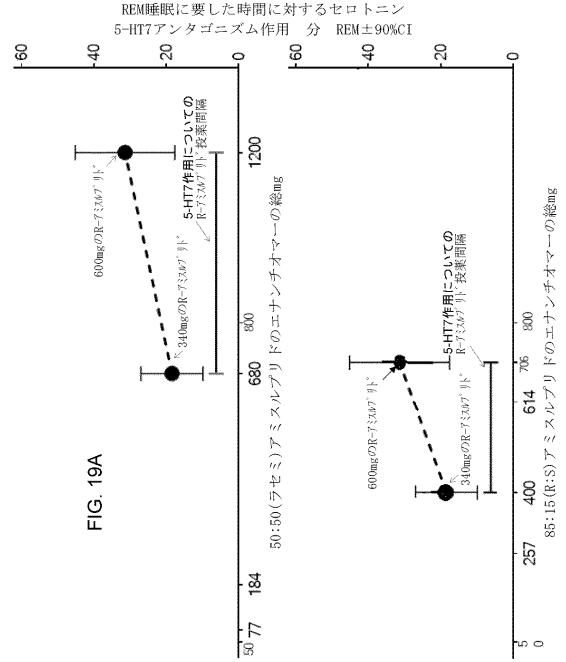


FIG. 19A

10

20

【 図 19 - 2 】

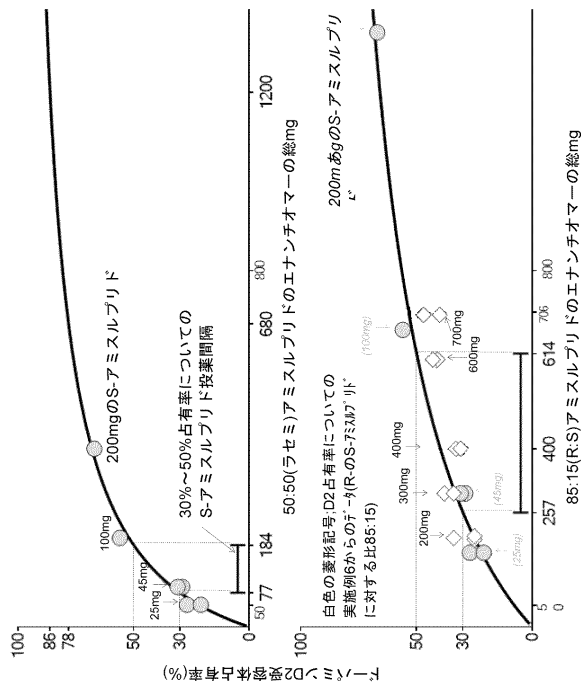


FIG. 19B

【 図 19 - 3 】

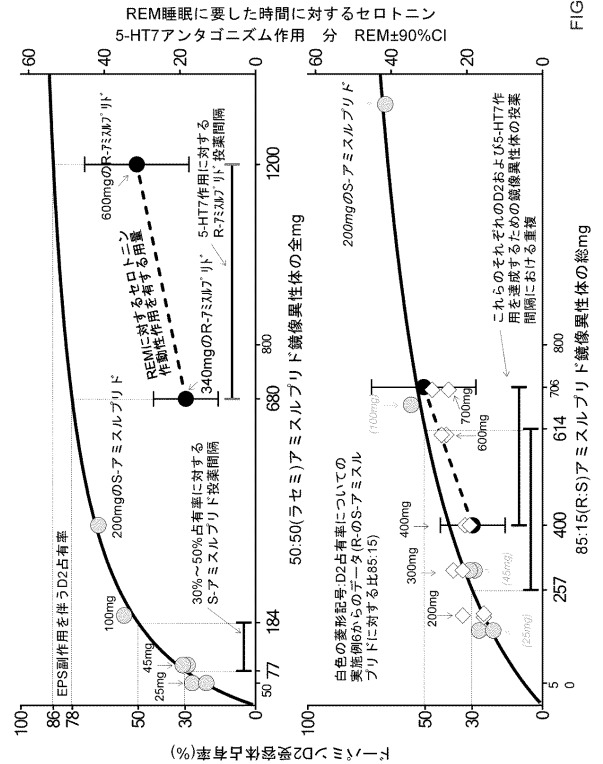


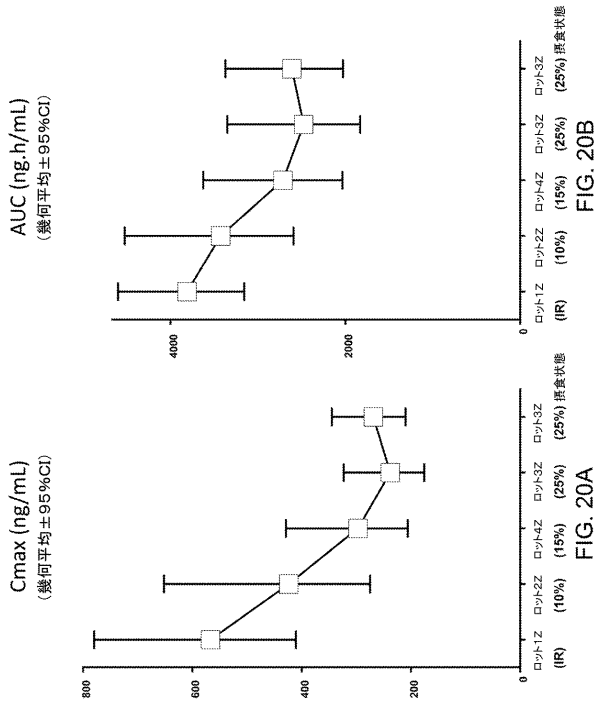
FIG. 19C

30

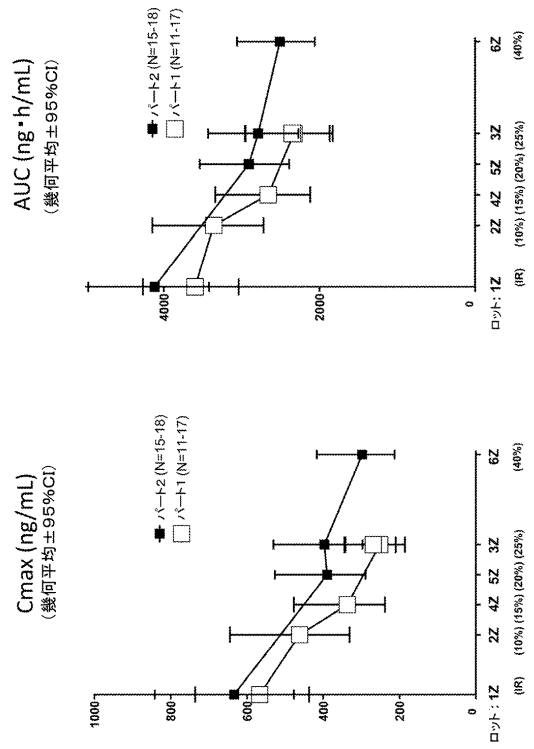
40

50

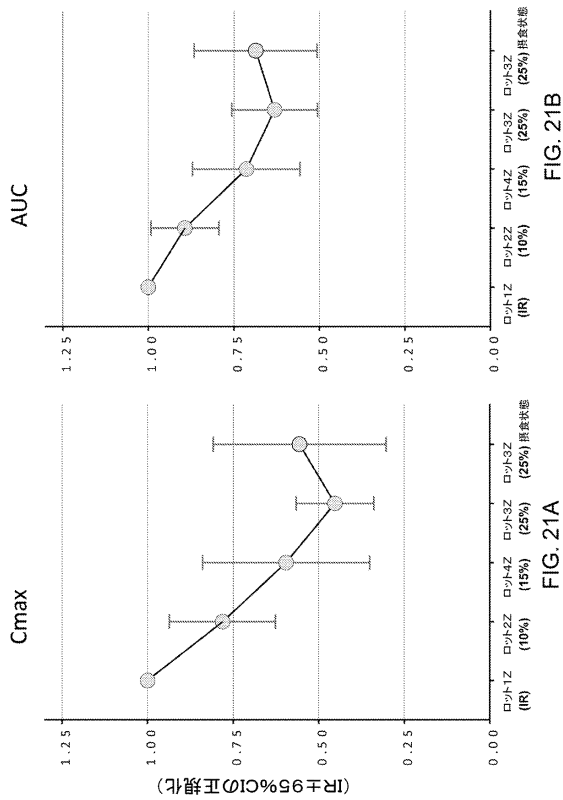
【 図 2 0 - 1 】



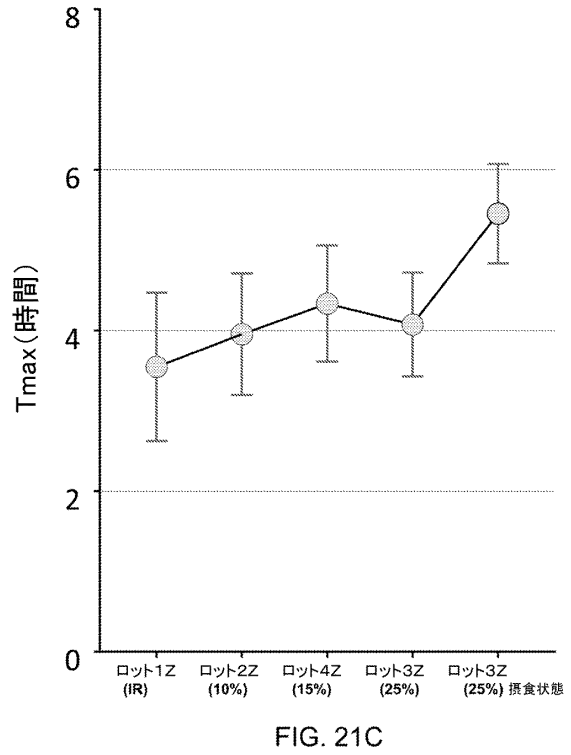
【 図 2 0 - 2 】



【 図 2 1 - 1 】



【 図 2 1 - 2 】



10

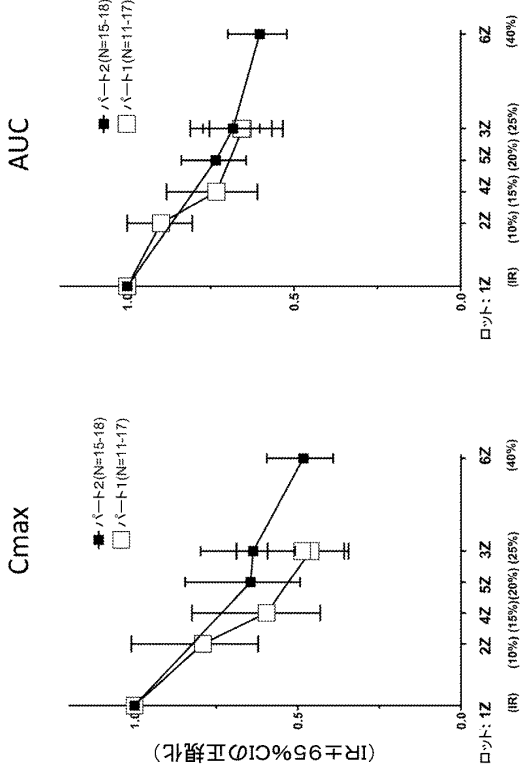
20

30

40

50

【 図 2 1 - 3 】



【 図 2 1 - 4 】

FIG. 21E

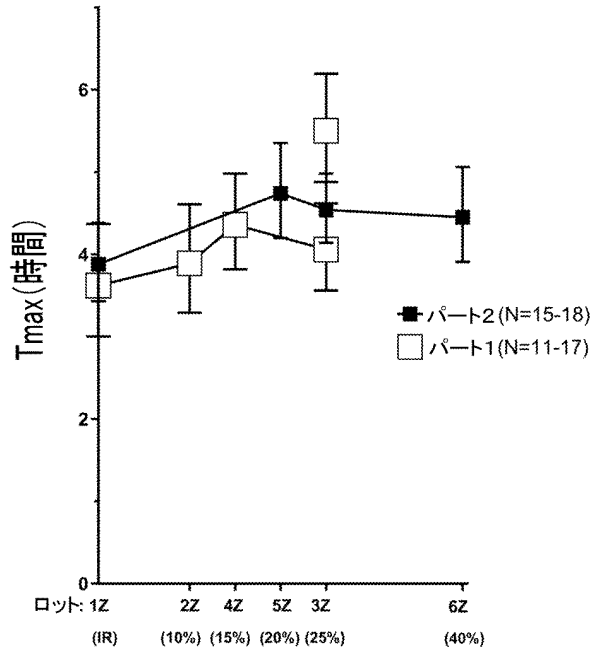


FIG. 21D

FIG. 21F

10

20

【 図 2 2 - 1 】

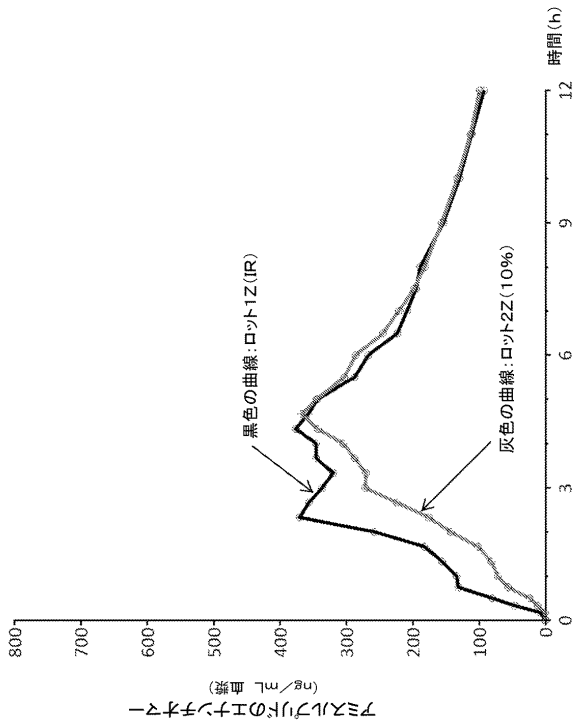


FIG. 22A

【 図 2 2 - 2 】

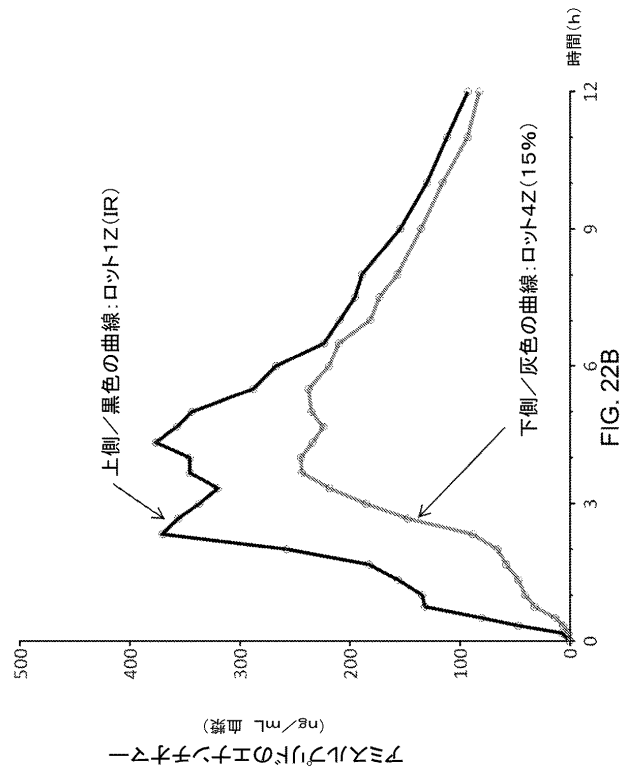


FIG. 22B

30

40

50

【 図 2 2 - 3 】

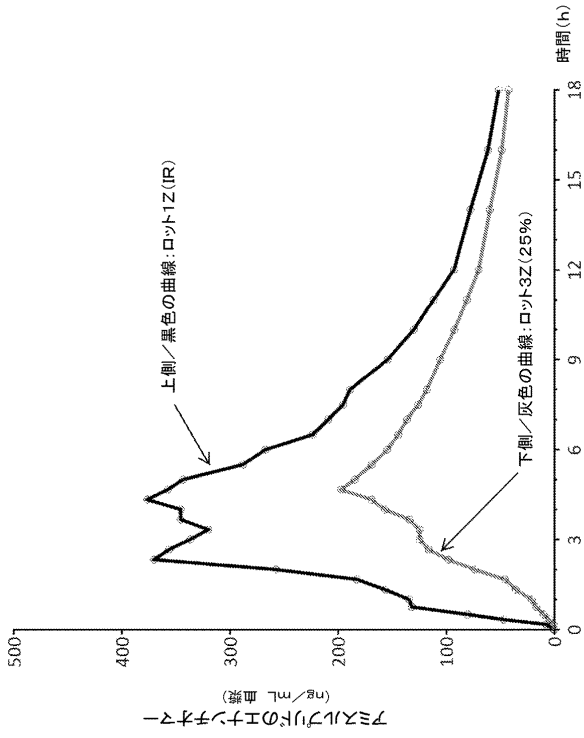


FIG. 22C

【 図 2 2 - 4 】

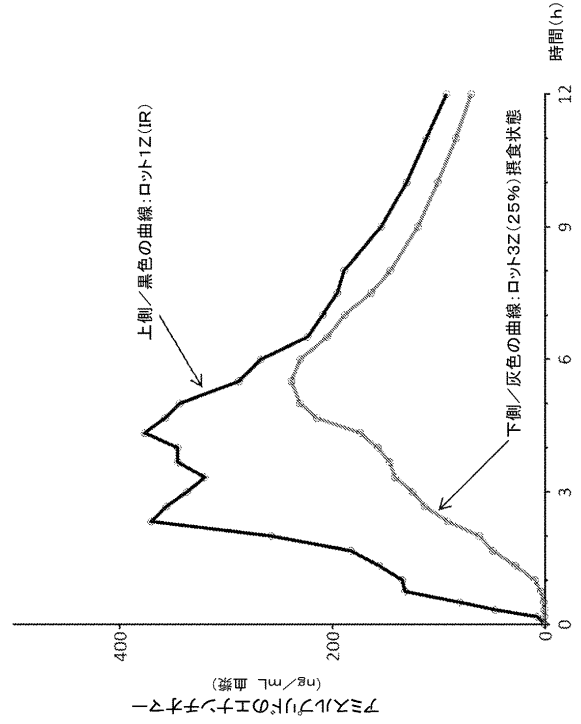


FIG. 22D

10

20

【 図 2 2 - 5 】

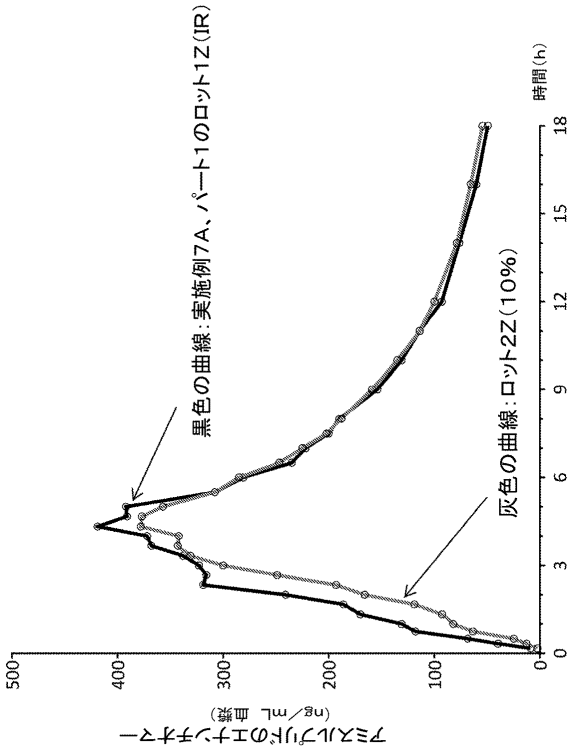


FIG. 22E

【 図 2 2 - 6 】

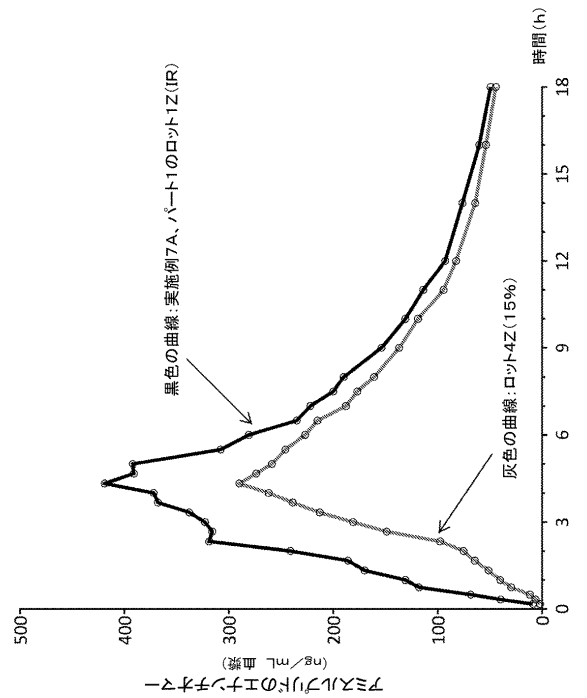


FIG. 22F

30

40

50

【 図 2 2 - 7 】

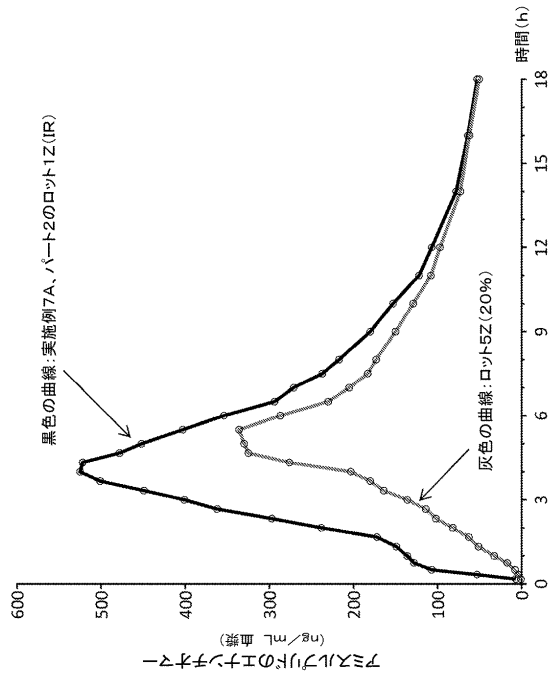


FIG. 22G

【 図 2 2 - 8 】

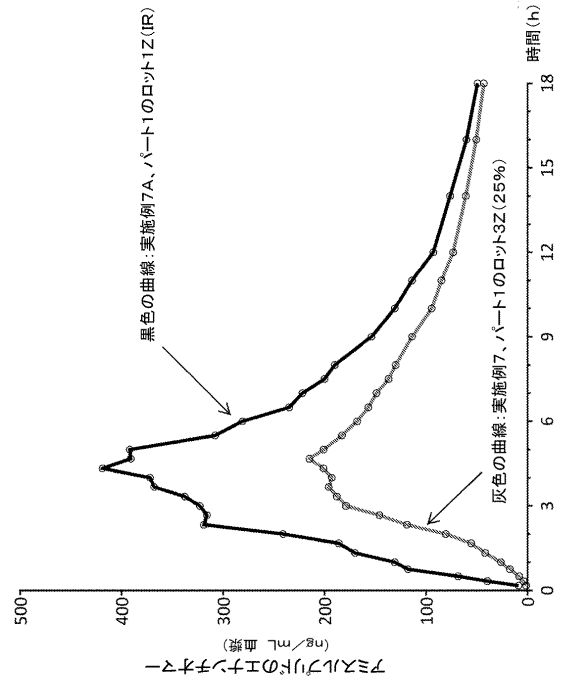


FIG. 22H

10

20

【 図 2 2 - 9 】

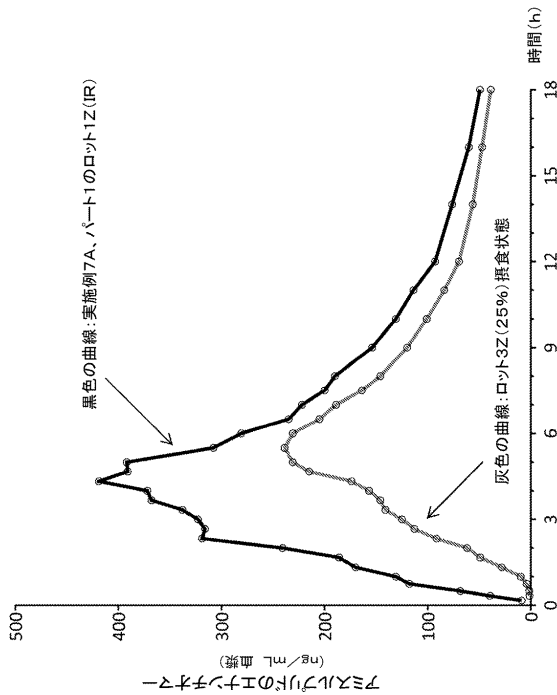


FIG. 22I

【 図 2 2 - 1 0 】

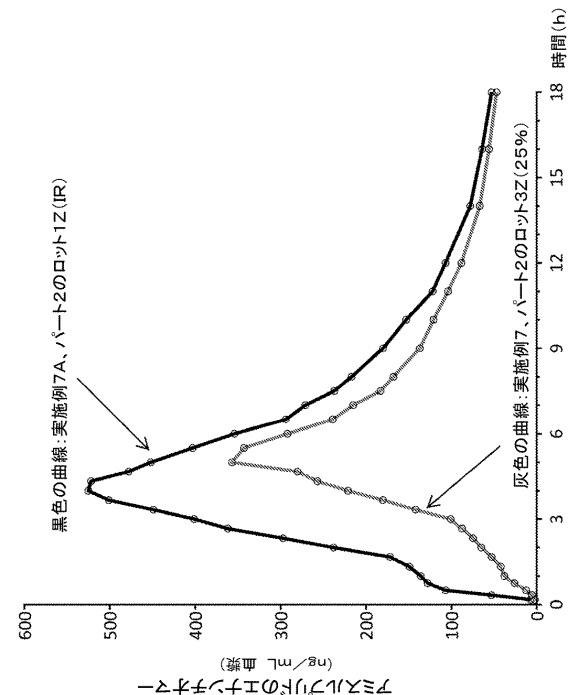


FIG. 22J

30

40

50

【 図 2 2 - 1 1 】

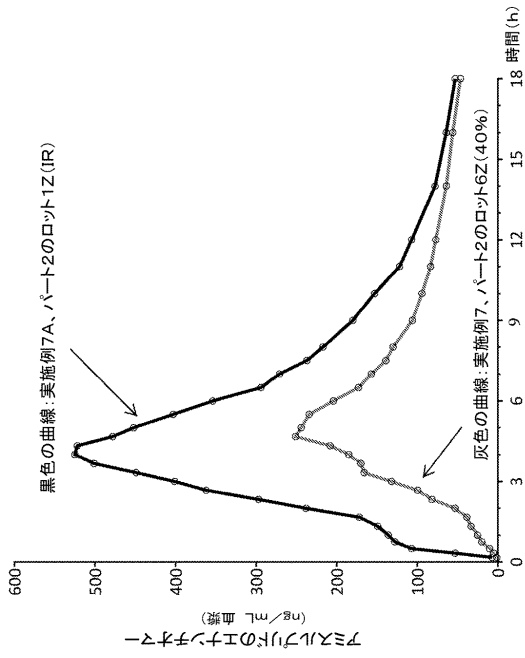


FIG. 22K

【 図 2 3 】

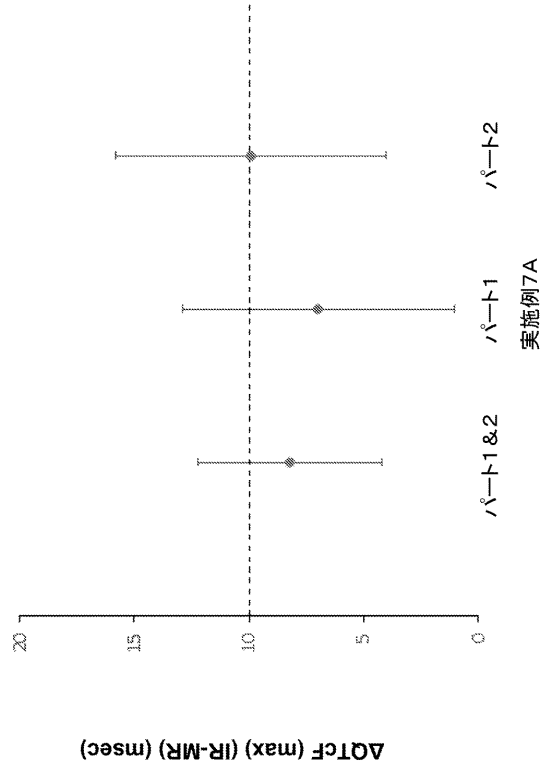


FIG. 23

10

20

【 図 2 4 - 1 】

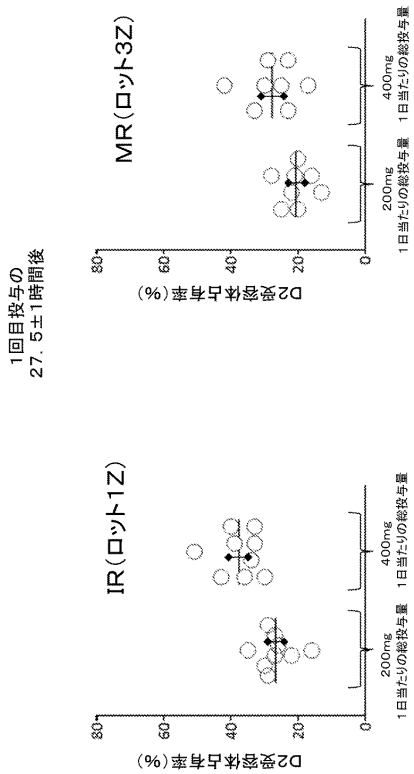


FIG. 24B

FIG. 24A

【 図 2 4 - 2 】

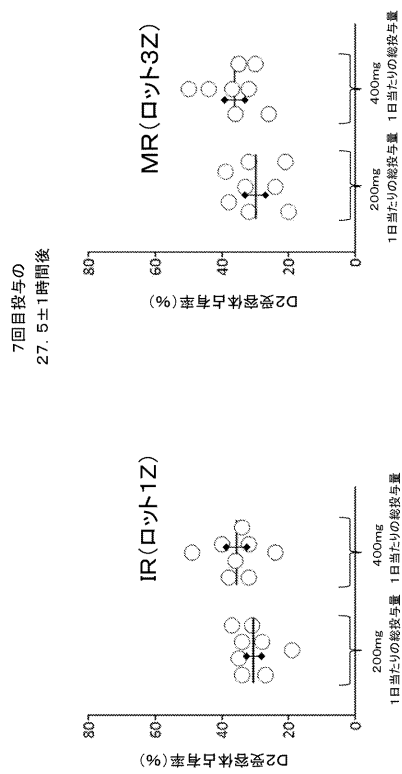


FIG. 24D

FIG. 24C

30

40

50

【 図 2 5 】

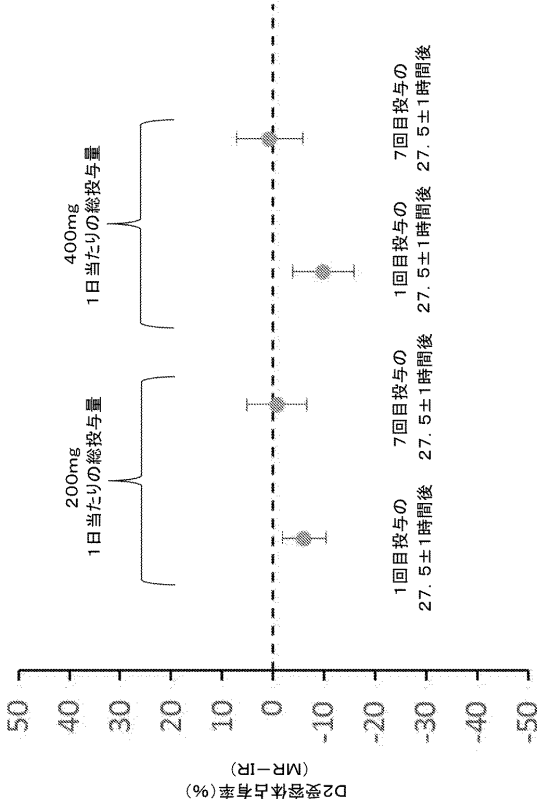


FIG. 25

【 図 2 6 - 1 】

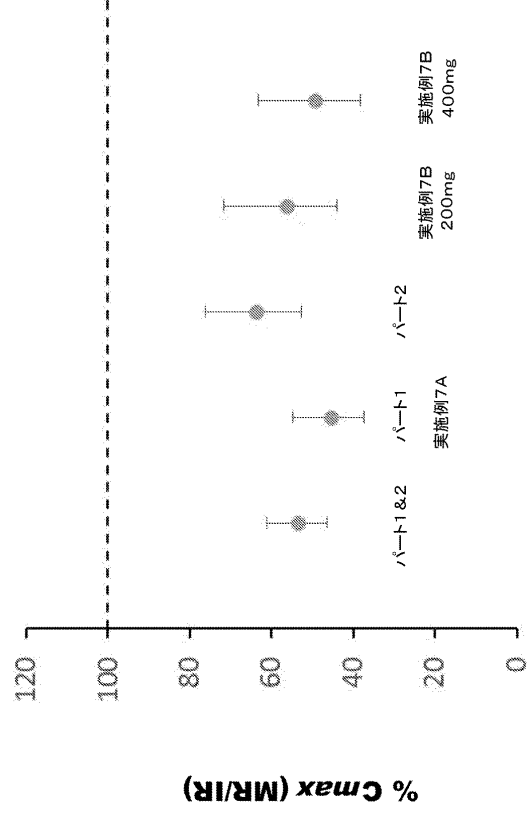


FIG. 26A

10

20

【 図 2 6 - 2 】

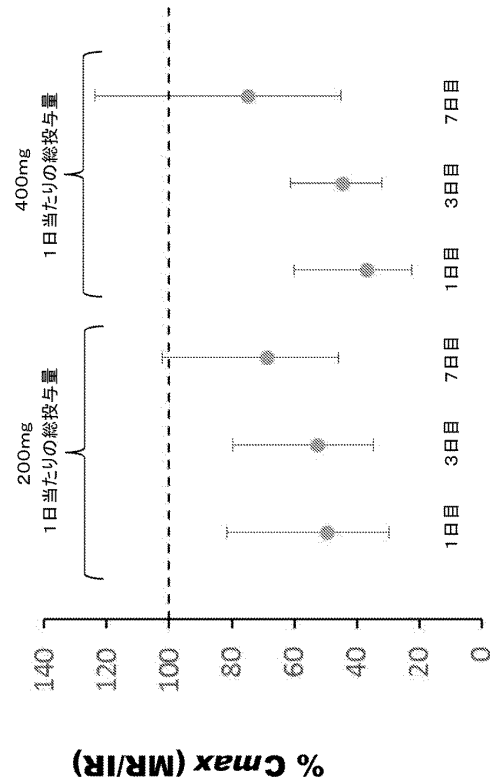


FIG. 26B

【 図 2 7 - 1 】

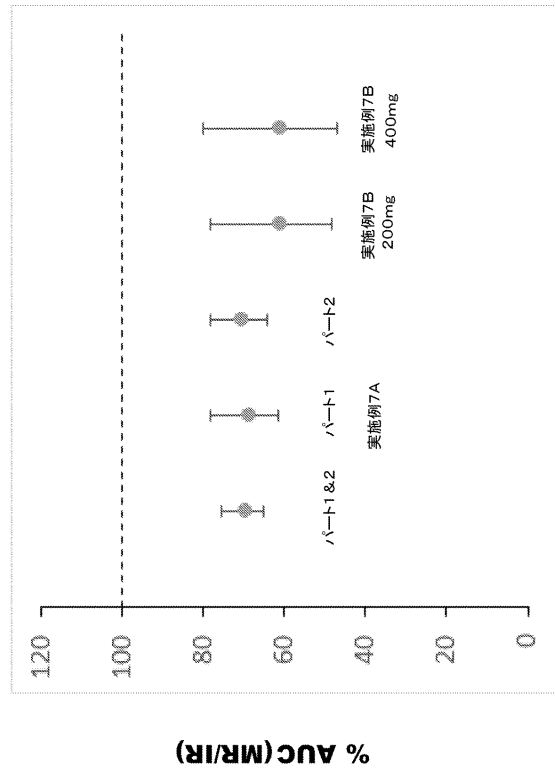


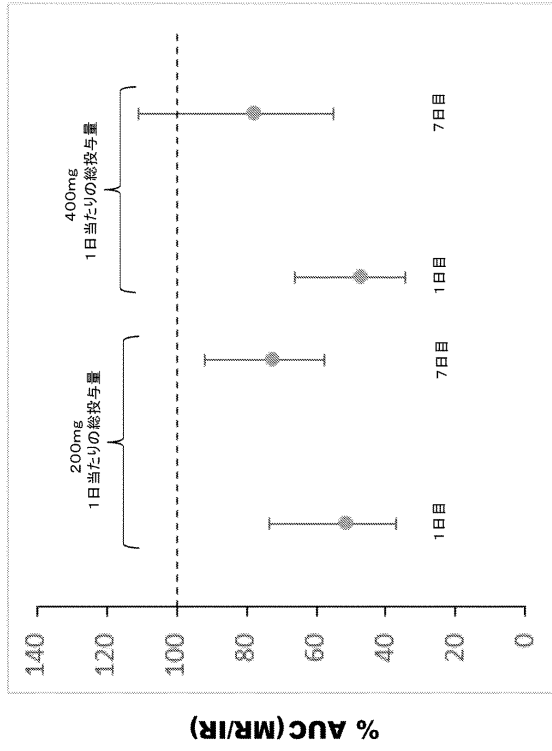
FIG. 27A

30

40

50

【 図 27 - 2 】



【 図 28 - 1 】

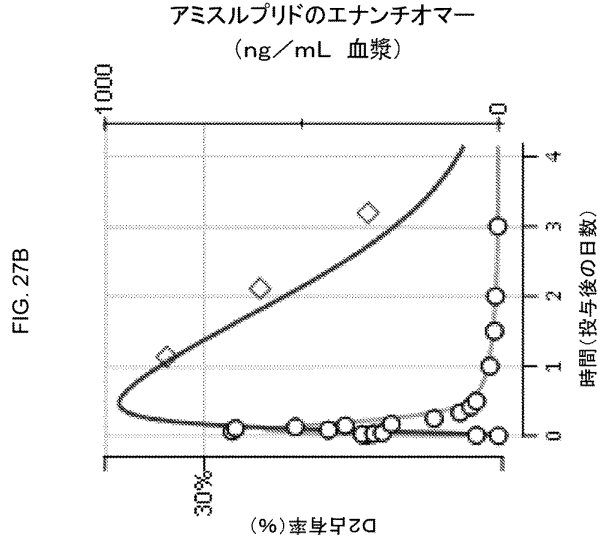


FIG. 27B

FIG. 28A

10

20

【 図 28 - 2 】

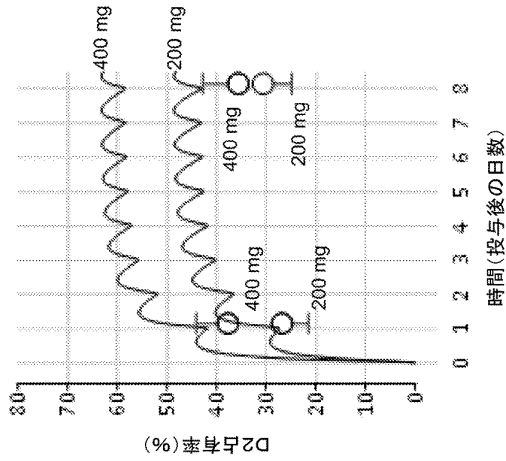
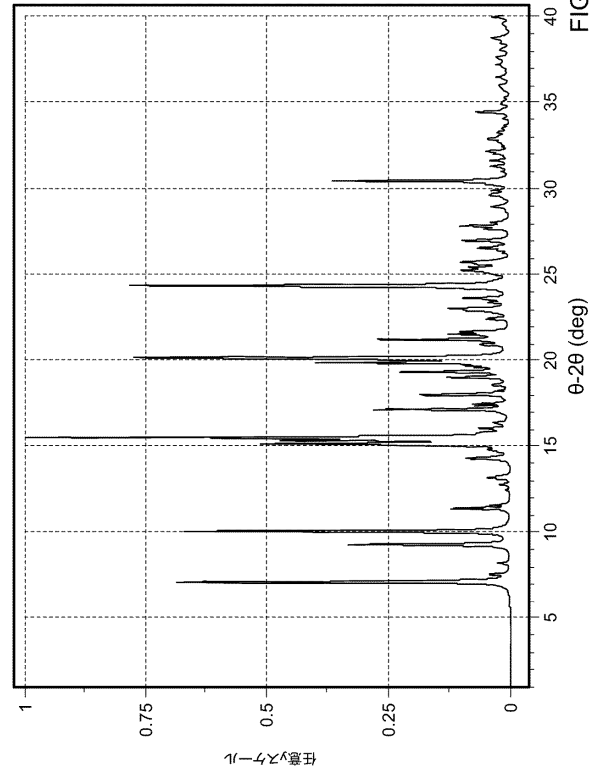


FIG. 28B

FIG. 29

【 図 29 】



30

40

50

【 図 30 】

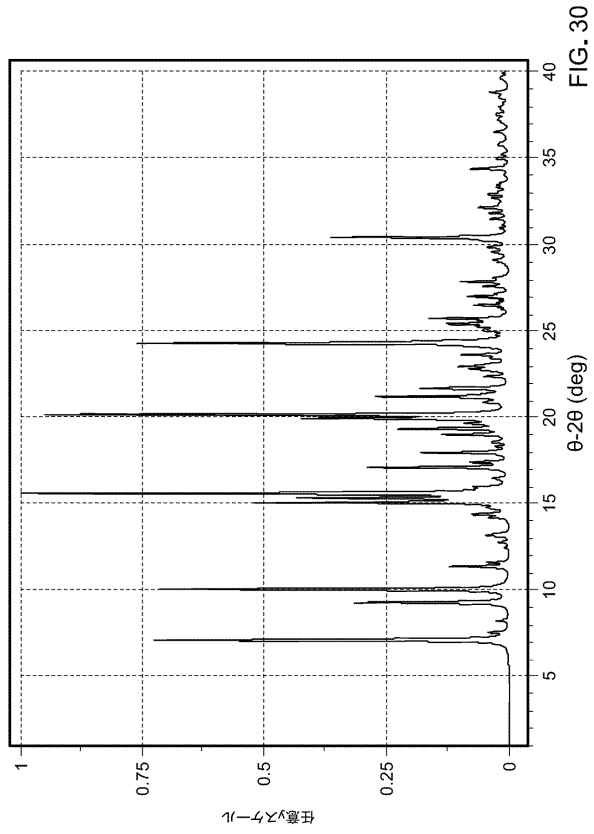


FIG. 30

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/36118

| | |
|---|----|
| Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet) | |
| This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: | |
| 1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: | 10 |
| 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: | |
| 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). | |
| Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet) | |
| This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: Please see the Supplemental Box | |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. | |
| 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. | 30 |
| 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: | |
| 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: | |
| Remark on Protest | |
| <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. | 40 |
| <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. | |
| <input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees. | |

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/36118

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/40; A61K 31/4178; A61K 45/06 (2020.01)

CPC - A61K 31/40; A61K 31/4178; A61K 31/439; A61K 31/454

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 data base consulted during the international search (name of data base 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. |
|--------------|---|---|
| X -- Y | WO 2010/023690 A2 (TORRENT PHARMACEUTICALS LTD.) 04 March 2010 (04.03.2010); pg 1 ln 3-5; pg 4 ln 2-4, 10-17, 25-27; pg 6 ln 12-26; pg 7 ln 1-5, 7-10; pg 8 ln 5-7, 11-12, 19-21, 27; pg 9 ln 1-2, 4-7, 15-17; pg 10 ln 26-28; pg 11 ln 4-6; pg 12-13, Tables I and II; pg 13 ln 23-24; pg 14 ln 1-4, 9-14; claim 4 | 57-60, (81-88, 90-94, 96)/(57, 60), 101-105, 107-109, 111-116 38-56, 61-80, (81-88, 90)/(61-62), 89, 91/(38, 41, 43, 61-62), (92-94)/(38, 43, 62), 95/(57, 60-62), 96/(38, 41, 43, 61), 97-100, 106, 110 |
| Y | US 6,187,807 B1 (PERRAULT et al.) 13 February 2001 (13.02.2001); col 1 ln 13-18; col 2 ln 65-66; col 4 ln 15-17, 24-26, 30-32; col 8 ln 4-13, 17, 26-28 | 1-37 |
| Y | TAUBEL J. et al., "Thorough QT study of the effect of intravenous amlsulpride on QTc interval in Caucasian and Japanese healthy subjects", British Journal of Clinical Pharmacology, February 2017 (02.2017), volume 83, issue 2, retrieved from the Internet: < DOI: 10.1111/bcp.13128 >, pp. 339-348; see entire document, especially, pg 343-345 | 1-46, 61-62, (63-80)/(40-41, 46), (81-88, 90)/(61-62), 89/(81-62), 91/(38, 41, 43, 61-62), (92-94)/(38, 43, 62), 95, 96/(38, 41, 43, 61), (97-99)/(40, 41, 46, 61-62), 100 |

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

05 October 2020

Date of mailing of the international search report

23 OCT 2020

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/36118

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|---|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | GIRGIS R. R. et al., "In Vivo Binding of Antipsychotics to D3 and D2 Receptors: A PET Study in Baboons with [11C]-(+)-PHNO", <i>Neuropsychopharmacology</i> , 22 December 2010 (22.12.2010), volume 36, issue 4, retrieved from the Internet: < DOI: 10.1038/npp.2010.228 >, pp. 887-895; see entire document, especially, pg 888-889, 892 | 13, 24, 28-37, 47-49, (63-80, 91-100)/47, (73-74)/(40-41, 46, 51, 56) |
| Y | US 2016/0038596 A1 (DURECT CORPORATION) 11 February 2016 (11.02.2016); para [0546], [0657], [0718] | 25, 35, 50-56, (63-80)/(51, 56), (91-96)/(50, 52), (97-99)/(50, 56), 100/(50, 56) |
| Y | US 2010/0004262 A1 (WILDING et al.) 07 January 2010 (07.01.2010); para [0006], [0070]-[0072], [0079], [0081], [0093]-[0094], [0113], [0117]-[0118], [0125], [0156]-[0157], [0162], [0185], [0257], [0268] | 14-15, 26-27, 36-37, 45, 48, 71-72, 89/(57, 60-62), 106, 110 |
| Y | ABBAS A. I. et al., "Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo", <i>Psychopharmacology</i> , 01 April 2009 (01.04.2009); volume 205, issue 1, retrieved from the Internet: < DOI: 10.1007/s00213-009-1521-8 >, pp. 119-128; see entire document, especially, pg 125 | 97-99 |
| Y | US 2008/0188537 A1 (AZORIN) 07 August 2008 (07.08.2008); para [0002] | 78-80 |
| A, E | US 2019/0167635 A1 (SUNOVION PHARMACEUTICALS INC.) 06 June 2019 (06.06.2019); see entire document | 1-116 |
| A | US 2015/0018360 A1 (HALSE et al.) 15 January 2015 (15.01.2015); see entire document | 1-116 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US 20/36118

Box III: Lack of Unity:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-37, directed to a method of treating bipolar depression comprising: administering between about 200mg to about 400mg per day of amisulpride by weight of free base as a solid oral dosage form to a subject, the solid oral dosage form comprising amisulpride in the form of an unequal mixture of (R)-(+)-amisulpride and (S)-(-)-amisulpride, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the enantiomeric ratio of (R)-(+)-amisulpride to (S)-(-)-amisulpride is about 85:15 by weight of free base, and an extended release agent in an amount between about 10% to about 50% by total solid oral dosage form weight; wherein said administration provides a subject population average maximum QT interval prolongation relative to baseline that is less than 12 milliseconds.

10

Group II: Claims 38-116, directed to a pharmaceutical composition in a solid oral dosage form, the solid oral dosage form comprising, amisulpride in the form of an unequal mixture of (R)-(+)-amisulpride and (S)-(-)-amisulpride, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the amount of (R)-(+)-amisulpride is greater than the amount of (S)-(-)-amisulpride; and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group II requires a method of treating bipolar depression comprising: administering between about 200mg to about 400mg per day of amisulpride by weight of free base as a solid oral dosage form to a subject, the solid oral dosage form comprising amisulpride in the form of an unequal mixture of (R)-(+)-amisulpride and (S)-(-)-amisulpride, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the enantiomeric ratio of (R)-(+)-amisulpride to (S)-(-)-amisulpride is about 85:15 by weight of free base, and an extended release agent in an amount between about 10% to about 50% by total solid oral dosage form weight; wherein said administration provides a subject population average maximum QT interval prolongation relative to baseline that is less than 12 milliseconds, not required by group I.

20

Common Technical Features:

Groups I and II share the technical feature of a solid oral dosage form comprising amisulpride in the form of an unequal mixture of (R)-(+)-amisulpride and (S)-(-)-amisulpride, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the enantiomeric ratio of (R)-(+)-amisulpride to (S)-(-)-amisulpride is about 85:15 by weight of free base, and an extended release agent in an amount between about 10% to about 50% by total solid oral dosage form weight.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is being obvious over US 6,187,807 B1 to Perrault et al. (hereinafter Perrault) in view of the document entitled as "Thorough QT study of the effect of intravenous amisulpride on QTc interval in Caucasian and Japanese healthy subjects" by Taubel J. et al. (hereinafter Taubel). Perrault discloses a method of treating bipolar depression (col 1 in 13-18) comprising: administering between about 200 mg to about 400 mg per day of amisulpride by weight of free base (col 4 in 30-32, 20-250 mg per day) as a solid oral dosage form to a subject (col 4 in 15-17, tablets, pills, in granular form for oral administration), the solid oral dosage form comprising amisulpride in the form of an unequal mixture of (R)-(+)-amisulpride and (S)-(-)-amisulpride, or pharmaceutically acceptable salts thereof (col 2 in 65-66; "at least 90% by weight of (S)-(-)-amisulpride and 10% by weight or less of (R)-(+)-amisulpride"), an extended release agent (col 4 in 24-26: "sodium carboxymethylcellulose, crosslinked carboxymethylcelluloses"; also col 8 in 26-28; i.e., the same ingredients, as disclosed in para [000170]-[000171], [000175] of the present Application, inherently possessing the said extended release agent properties) in an amount between about 10% to about 50% by total solid oral dosage form weight (col 8 in 26-28, 20+3 = 23 wt%); but Perrault does not specifically disclose wherein the enantiomeric ratio of (R)-(+)-amisulpride to (S)-(-)-amisulpride is about 85:15 by weight of free base, and wherein said administration provides a subject population average maximum QT interval prolongation relative to baseline that is less than 12 milliseconds (ms). However, Taubel discloses when administered to a subject population, pharmaceutical compositions, comprising 5 and/or 40 mg amisulpride, provide a subject population average maximum QT interval prolongation relative to baseline that is less than 12 milliseconds (ms) (pg 344, Fig. 2B; 2-23 milliseconds). In view that both Perrault and Taubel disclose administering amisulpride pharmaceutical composition, it would have been obvious to one having ordinary skill in the art to combine the teachings of Perrault and Taubel, and design the said method of treating bipolar depression, as disclosed in Perrault, while controlling QT interval prolongation, as disclosed in Taubel, in order to better suppress the side effects caused by the said administration of amisulpride to the patients in need. Whereas neither Perrault nor Taubel specifically discloses wherein the enantiomeric ratio of (R)-(+)-amisulpride to (S)-(-)-amisulpride is about 85:15 by weight of free base (i.e., use of predominantly (R)-(+)-amisulpride enantiomer composition), in view of the above disclosure, including Perrault, col 8 in 4-13 disclosure of the similar antipsychotic effect of amisulpride stereoisomers and their mixtures, it would have been obvious for the person of ordinary skill in the art to adjust/reverse the said enantiomeric ratio to be within the specified ratio in the course of routine experimentation (e.g., like antipsychotic (R)-(+)-amisulpride enantiomer composition disclosed in US 2015/0018360 A1 to Halse et al.) in order to better treat patients in need.

30

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common technical features that would otherwise unify the groups. Therefore, Groups I-II lack unity under PCT Rule 13.

40

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 47/12 (2006.01) A 6 1 K 47/12
 A 6 1 K 47/26 (2006.01) A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32

(32)優先日 令和1年12月5日(2019.12.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,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,MC,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,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

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 浅田 拓海

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 ガルピ, ジェラルド アール

アメリカ合衆国01752マサチューセッツ州マールバロ、ウォーターフォード・ドライブ84

(72)発明者 ホプキンス, セス キャボット

アメリカ合衆国01752マサチューセッツ州マールバロ、ウォーターフォード・ドライブ84

(72)発明者 丸山 芽含

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 トゥーンズワン, シリポーン

アメリカ合衆国01752マサチューセッツ州マールバロ、ウォーターフォード・ドライブ84

(72)発明者 対馬 悠貴

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 大日本住友製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC01 DD38 DD41C EE06 EE32M FF04 FF05 FF09
 FF31 FF67

4C086 AA01 AA02 BC07 GA16 MA02 MA03 MA05 MA35 MA52 NA05
 NA06 NA12 ZA12 ZA18