

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6290100号
(P6290100)

(45) 発行日 平成30年3月7日(2018.3.7)

(24) 登録日 平成30年2月16日(2018.2.16)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/5375	(2006.01)	A 61 K 31/5375
A 61 P 25/24	(2006.01)	A 61 P 25/24
A 61 P 25/00	(2006.01)	A 61 P 25/00
A 61 K 9/14	(2006.01)	A 61 K 9/14
A 61 K 9/16	(2006.01)	A 61 K 9/16

請求項の数 18 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-556658 (P2014-556658)
(86) (22) 出願日	平成25年2月7日(2013.2.7)
(65) 公表番号	特表2015-506980 (P2015-506980A)
(43) 公表日	平成27年3月5日(2015.3.5)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/025121
(87) 國際公開番号	W02013/119794
(87) 國際公開日	平成25年8月15日(2013.8.15)
審査請求日	平成27年11月20日(2015.11.20)
(31) 優先権主張番号	61/596,458
(32) 優先日	平成24年2月8日(2012.2.8)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	506339316 スパーナス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国, 20850 メリーランド, ロックビル, イースト ギュッド ドライブ 1550
(74) 代理人	110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(72) 発明者	ピエイラ,マイケル エル. アメリカ合衆国, メリーランド州 20882, ゲイサーズバーグ, 10213 ピーナッツ ミル ドライブ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ビロキサジンの緩和放出製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 不活性コア、並びに、ビロキサジンまたはその塩、及び、任意の薬学的に許容される賦形剤を含み、該コアを囲む層を含む、速放性(IR)成分、並びに、

(b) (i) 不活性コア、(ii) ビロキサジンまたはその塩、及び任意の薬学的に許容される賦形剤を含み、該コアを囲む第一層、並びに、(iii) 放出速度制御化合物及び気孔形成剤を含み、第一層を囲みコーティングされる第二層を含む、徐放(XR)成分

を含む、医薬製剤であって、

ビロキサジン又はその塩のみが該製剤中の有効成分であり、

気孔形成剤は、ポビドン、ヒプロメロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及び有機酸から成る群より選択され、

放出速度制御化合物は、エチルセルロース、酢酸セルロース、セルロースアセテートブチレート、ワックス、水素化植物油、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、PEGグリセリルエステル、ポリ(エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート)エチルアクリレートメチルメタクリレート共重合体、ポリ(エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)、ポリ酢酸ビニル、セルロースアセテートプロピオネート、及びこれらの混合物から成る群より選択され、

投与後にビロキサジンが速放的且つ持続的に放出される、医薬製剤。

【請求項 2】

10

20

前記製剤中のビロキサジン又はその塩の少なくとも 80% が少なくとも 2 時間の期間に亘って前記製剤から *in vitro* で放出される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

該薬学的に許容される賦形剤が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、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、アカシア、アクリル酸誘導体、アルギン酸、それらの塩およびその誘導体、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、カラギーナン、カルボキシメチルセルロース、トラガカント、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される親水性化合物を更に含む、請求項 1 又は 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記徐放出成分が複数の粒子の形態である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 5】

全製剤に対する割合として、25% (w/w) ~ 75% (w/w) のビロキサジン又はその塩を含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 6】

10 mg ~ 800 mg のビロキサジン又はその塩を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 7】

ビロキサジンがビロキサジン塩酸塩を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 8】

1 日 1 回投与のための請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 9】

1 日 2 回投与のための請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 10】

製剤が、最小治療有効濃度よりも高く、TID または BID の IR 製剤としてのビロキサジンの投与によって生じる最大血漿中濃度に対して 50% ~ 125% の範囲内にあるビロキサジンの最大定常状態血漿中濃度 (C_{max}) を提供する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 11】

製剤が、TID または BID の即放性製剤として投与されるビロキサジンと比較して 80% ~ 125% の範囲内にある、24 時間の投与間隔についての相対定常状態ビロキサジン血漿中濃度 - 時間プロファイル下面積 (AUC_{tau}) を提供する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 12】

錠剤、カプセル剤、ピーズ、顆粒剤、散剤、カプレット剤、トローチ剤、サシェ、カシエ、ポーチ、及びスプリンクルから選択される剤形の請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 13】

少なくとも 2 つの徐放成分を含み、各徐放成分が独自の放出速度を有する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 14】

哺乳動物対象における CNS 障害を治療するための、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 15】

CNS 障害が ADHD、ADHD 関連障害および大うつ病性障害から選択される、請求項 14 に記載の製剤。

【請求項 16】

対象がヒトの子供である、請求項 1 4 に記載の製剤。

【請求項 17】

対象がヒト成人である、請求項 1 4 に記載の製剤。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

浸透性製剤である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

ビロキサジン塩酸塩の(±)-2-[(2-エトキシフェノキシ)メチル]モルホリン塩酸塩(構造式1)は、2つの立体異性体(R-ビロキサジンおよびS-ビロキサジン)を有するラセミ化合物である。この塩酸塩の分子量は273.8であり、ビロキサジン塩基のビロキサジン塩酸塩への変換係数は1.154である。

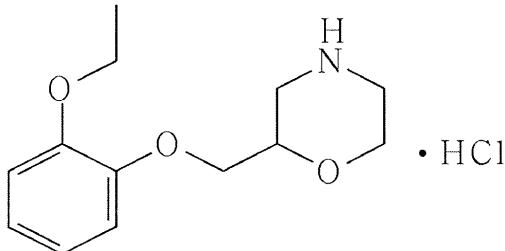
【背景技術】

10

【0002】

構造式1：ビロキサジン塩酸塩

【化1】



20

【0003】

ビロキサジンの薬物動態は、いずれもビロキサジン塩基200mgに相当する静脈内注入および経口投与後の6人のてんかん患者において評価されている(E. Pisani et al. Psychiatry (1986) 90: 295-298)。絶対的経口バイオアベイラビリティーは85%(±14%、標準偏差)であった。この薬剤は、経口投与後急速に吸収され、 t_{max} は約2時間であった。観察される排出半減期は4.3時間(±1.5時間、標準偏差)であった。

【0004】

30

ビロキサジンは、以前、大うつ病性障害(MDD)の治療のためにヨーロッパのいくつかの国で販売されていた。ビロキサジンは、ノルエピネフリンの再取込みの阻害剤であるだけでなく、ニューロン貯蔵所からのセロトニンの放出を高めることもできる。MDDにおけるビロキサジン塩基として表されるビロキサジンの典型的な「即放性」経口用量は、1日あたり200mg~300mgであり、2~3回に分けた用量で与えられる。特定の場合には、一日用量は、600mgまで増加した(Vidal(登録商標)pp 2116~2117(2007))。

【0005】

潜在的に高い治療用量、分子の弱塩基性の性質、およびヒトにおける比較的高いインビボクリアランス速度により、ビロキサジンは徐放性製剤を開発するための課題を提示する。これらおよび他の課題は、本発明の製剤によって克服されてきている。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

ビロキサジン塩酸塩の(±)-2-[(2-エトキシフェノキシ)メチル]モルホリン塩酸塩は、2つのステレオ異性体(R-ビロキサジンおよびS-ビロキサジン)を有するラセミ化合物である。ACD Labsのソフトウェア(製品リリース8.08)を使用して計算されたビロキサジン塩基のインシリコの物理化学的特性には、この塩基についてpK_a値8.47、Log P値1.10、および固有の溶解度値2.3mg/mLが含まれる。ビロキサジンの塩酸塩は、37において78mg/mLの水溶解度を示す。

【課題を解決するための手段】

50

【0007】

一実施形態において、本発明は、ビロキサジンの緩和放出製剤を目的とする。本発明の別の実施形態において、この緩和放出製剤は、徐放性製剤である。さらに別の実施形態において、緩和放出製剤はパルス放出製剤である。パルス放出は、徐放(XR)成分と遅延放出(DR)成分の組み合わせ、即放性(IR)成分と徐放(XR)成分の組み合わせ、IR成分とDR成分の組み合わせ、またはXR成分およびDR成分とIR成分の組み合わせを用いて達成することができる。

【0008】

本発明の別の実施形態において、高薬物負荷でのビロキサジンの緩和放出製剤を提供する。これらの製剤は、約25%(w/w)～約75%(w/w)のビロキサジン量を含有する。さらなる実施形態は、錠剤、カプセル剤、ビーズ、顆粒、散剤、カプレット剤、トローチ剤、サシェ、カシェ、ポーチ、ガム、スプリンクル、液剤および懸濁剤の形態で本発明の製剤を含む剤形を含む。錠剤は、浸透圧性錠剤、マトリックス錠、二層および多層の錠剤、速崩壊錠、ミニ錠、および当技術分野で一般的に使用される他の種類の錠剤、またはそれらの組み合わせで有り得る。カプセル剤は、ペレット、ビーズ、錠剤、ミニ錠、顆粒剤、散剤、および/または非水性もしくは部分的に非水性の液体充填剤を含み得る。また、カプセル剤は、非水性または部分的に非水性の液体充填剤を含む軟ゼラチンカプセルであってもよい。この製剤は、カプセル中にペレットの形態で存在してもよく、このカプセルは開けることができ、ペレットは柔らかい食物上または液体中に散りばめられ、その後、飲み込まれる。

10

20

【0009】

さらに別の実施形態では、ビロキサジンまたはその薬学的に許容される塩、ならびに徐放性成分および遅延放出成分のうちの少なくとも1つを含む製剤を提供する。この製剤は、25%(w/w)～75%(w/w)のビロキサジンを含んでもよい。さらに、この製剤は、10mg～800mgのビロキサジン、好ましくはビロキサジン塩酸塩を含んでもよい。

【0010】

徐放性製剤は、放出速度制御化合物および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。放出速度制御化合物は、親水性化合物または疎水性化合物のいずれかであり得、好ましくは製剤の5%(w/w)～65%(w/w)の量で組み込まれてもよい。

30

【0011】

代表的な親水性化合物としては、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、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、アカシア、アクリル酸誘導体、アルギン酸、その塩および誘導体、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、カラギーナン、カルボキシメチルセルロース、トラガカント、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。代表的な疎水性化合物としては、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、ワックス、水素化植物油、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、PEGグリセリルエステル、ポリ(エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート)、エチルアクリレートメチルメタクリレート共重合体、ポリ(エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)、ポリビニルアセテート、セルロースアセテートプロピオネート、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0012】

この製剤は、ビロキサジンの混合物および放出速度制御化合物を含むマトリックスコアを含んでもよい。ビロキサジンを含むコアは、コア上に疎水性化合物のコーティングを有してもよい。あるいは、ビロキサジンを含むコアは、コア上に腸溶性化合物のコーティングを有してもよい。

【0013】

この製剤は、さらに、腸溶性化合物、ならびに/または即放性成分、徐放性成分および

50

腸溶性化合物を含む遅延放出成分から選択される少なくとも1つの追加のビロキサジン含有成分を含む遅延放出コーティングを含んでもよい。遅延放出成分は、ビロキサジンを含む少なくとも1つのコアおよびコア（複数可）上に腸溶性化合物のコーティングを含んでもよい。

【0014】

この製剤の各成分は、層および／または複数の粒子の形態であってもよい。したがって、この製剤は、徐放性成分、即放性成分および遅延放出成分を含んでもよい。またこの製剤は、各徐放性成分が独自の放出速度を有する少なくとも2つの徐放性成分を含んでもよい。

【0015】

腸溶性化合物は、ポリ（メチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コ-メタクリル酸）、ポリ（メタクリル酸-コ-メチルメタクリレート）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、およびゼインからなる群から選択されてもよく、製剤の5%（w/w）～40%（w/w）を占めてよい。

【0016】

さらに、本発明は、A D H D および主要なうつ病性障害の治療を含むがこれらに限定されないC N S 障害の治療のために、それを必要とする哺乳動物に投与するためのビロキサジン塩基、ならびに／またはその塩、それらの立体異性体および多形体の徐放性投薬製剤を提供する。この製剤は、1日1回（Q D）または1日2回（B I D）投与してもよく、B I D またはT I D の即放性製剤として投与される同量のビロキサジンと比較して、少なくとも1つの望ましくない副作用のレベルの低下をもたらすことができる。望ましくない副作用は、例えば、胃腸の副作用（例えば、消化不良、恶心および嘔吐）ならびに神経学的副作用（例えば、睡眠障害、不眠症、異常な夢）であり得る。治療される哺乳動物は、10 m g ～ 800 m g のビロキサジンの用量でビロキサジン製剤を投与されるヒトの子供または成人であり得る。

【発明の効果】

【0017】

本発明の製剤の投与は、最小の治療有効濃度よりも高く、かつB I D またはT I D のI R 製剤としてビロキサジンを投与することによって生じる最大血漿中濃度に対して50%～125%の範囲内である、ビロキサジンの最大定常状態血漿中濃度（C_{max}）を提供する。この製剤は、T I D またはB I D の即放性製剤として投与されるビロキサジンと比較して80%～125%の範囲内にある、24時間の投与間隔についての相対定常状態ビロキサジン血漿中濃度-時間プロファイル下面積（AUC_{tau}）も提供する。

【0018】

さらなる実施形態において、本発明は、約4時間～約24時間、好ましくは約6時間～16時間、最も好ましくは約8時間～16時間の期間、治療レベルの薬物を提供することができるビロキサジンの剤形も提供する。

【0019】

さらに、本発明は、臨床試験で観察される驚くべき低い平均相対的バイオアベイラビリティーを克服する徐放剤形を提供する。また本発明の製剤は、胃腸および神経学的副作用を含むがこれらに限定されない副作用の発生率の低さによって特徴づけることができる。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】pH 1.1およびpH 6.8における200 m g の用量強度錠剤（P D 0 3 4 8 - 0 0 5）の平均溶解プロファイル（n = 3）を示すグラフである（実施例1）。

【図2】pH 6.8における200 m g の用量強度錠剤（P D 0 3 4 8 - 0 0 5 (35% w/w)、P D 0 3 4 8 - 0 6 9 (40% w/w) およびP D 0 3 4 8 - 0 7 1 (45% w/w)）の平均溶解プロファイル（n = 3）に対する薬物負荷の影響を示すグラフである（実施例2）。

10

20

30

40

50

【図3】pH 1.1およびpH 6.8における200mgの用量強度錠剤(PD0348-015)の平均溶解プロファイル(n=3)を示すグラフである(実施例3)。

【図4】pH 1.1およびpH 6.8における200mgの用量強度錠剤(PD0348-041)の平均溶解プロファイル(n=3)を示すグラフである(実施例4)。

【図5】pH 6.8における200mgの用量強度ペレット(PD0348-114A)の平均溶解プロファイル(n=3)を示すグラフである(実施例5)。

【図6】pH 6.8における165mgの用量強度ペレット(PD0354-004C)の平均溶解プロファイル(n=3)を示すグラフである(実施例6)。

【図7】pH 6.8における200mgの用量強度ペレット(PD0354-008A(8%w/w)およびPD0354-008B(13%w/w))の平均溶解プロファイル(n=3)を示すグラフである(実施例7~9)。

【図8】pH 6.8における200mgの用量強度ペレット(PD0354-175A(5%w/w)、PD0354-175B(7.5%w/w)およびPD0354-175C(10%w/w))の平均溶解プロファイル(n=3)を示すグラフである(実施例7~9)。

【図9】pH 6.8における200mgの用量強度ペレット(PD0360-007A(14%w/w)およびPD0360-007B(18%w/w))の平均溶解プロファイル(n=3)を示すグラフである(実施例7~9)。

【図10】pH 6.8における200mgの用量強度ペレット(PD0377-006B)の平均溶解プロファイル(n=3)を示すグラフである(実施例10)。

【図11】pH 6.8における150mgの用量強度カプセル化ペレット(PD0380-191、PD0383-192およびPD0383-035)の平均溶解プロファイル(n=6)を示すグラフである(実施例11)。

【図12】室温および37℃における水中のビロキサジン塩酸塩の溶解度に対する塩化ナトリウム濃度の影響を示すグラフである(実施例12)。

【図13】pH 6.8における200mgの用量強度ペレット(PD0354-076C)の平均溶解プロファイル(n=3)に対する塩化物イオンの影響を示すグラフである(実施例12)。

【図14】実施例14のIRカプセルER-1、ER-2およびER-3製剤についての平均溶解プロファイル(n=12)を示すグラフである。

【図15】実施例14のカプセル化IR、ER-1、ER-2およびER-3製剤についてのパイロットPK研究(n=21人の健常者)で得られた平均ビロキサジン血漿プロファイルを示すグラフである。

【図16】RSビロキサジン、R-ビロキサジンおよびS-ビロキサジンのIRカプセル製剤についてのパイロットPK研究(n=21人の健常者)で得られた血漿プロファイルを示すグラフである(実施例16)。

【図17】RSビロキサジン、R-ビロキサジンおよびS-ビロキサジンのER-2製剤についてのパイロットPK研究(n=21人の健常者)で得られた平均血漿プロファイルを示すグラフである(実施例16)。

【図18】毎日8時間毎に50mg投与されるIR製剤と実施例17(a)の徐放性組成物とを比較するシミュレートしたビロキサジン定常状態血漿プロファイルを示すグラフである。

【図19】1日に2回(8時間間隔を開けて)75mg投与されるIR製剤と実施例17(b)の徐放性組成物とを比較するシミュレートしたビロキサジン定常状態血漿プロファイルを示すグラフである。

【図20】1日に2回(10時間間隔を開けて)75mg投与されるIR製剤と実施例17(b)の徐放性組成物とを比較するシミュレートしたビロキサジン定常状態血漿プロファイルを示すグラフである。

【図21】1日に2回(8時間間隔を開けて)75mg投与されるIR製剤と実施例17(c)の徐放性組成物とを比較するシミュレートしたビロキサジン定常状態血漿プロファ

10

20

30

40

50

イルを示すグラフである。

【図22】毎日8時間毎に50mg投与されるIR製剤と実施例18の徐放性組成物とを比較するシミュレートしたビロキサジン定常状態血漿プロファイルを示すグラフである。

【図23】毎日8時間毎に50mg投与されるIR製剤と1日に1回投与される150mgの胃滞留性徐放錠とを比較するシミュレートしたビロキサジン定常状態血漿プロファイルを示すグラフである(実施例19)。

【図24】徐放性ペレット製剤PD0348-175Bの平均溶解プロファイル(n=3)と比較した実施例15の即放性カプセル製剤についてのpH6.8における平均溶解プロファイル(n=12)を示すグラフである(実施例25)。

【図25】pH6.8における150mgの用量強度ペレット(PD0387-096)の平均溶解プロファイル(n=3)を示すグラフである(実施例28)。

10

【図26】pH6.8における150mgの用量強度ペレット(PD0387-119)の平均溶解プロファイル(n=3)を示すグラフである(実施例29)。

【発明を実施するための形態】

【0021】

定義

特に断りのない限り、「1つの(a)」または「1つの(an)」は、本願において「1以上」を意味する。

【0022】

特に断りのない限り、用語「ビロキサジン」は、「(RS)-2-[2-エトキシフェノキシ)メチル]モルホリンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステル、任意のその多形体、ならびにRおよびS鏡像異性体の様々な混合物または実質的に純粋な形態のRもしくはS鏡像異性体のいずれか一方を意味する。

20

【0023】

「即放性製剤」とは、1時間以内に活性薬剤の80重量%以上を放出する製剤を指す。

【0024】

用語「緩和放出」は、即放とは異なる放出の任意のモードを包含する。

【0025】

本願において、用語「腸溶性化合物」は、pH依存性の溶解度を有する化合物を意味するためには使用される。

30

【0026】

本明細書で使用する用語「粒子」には、その性質およびサイズに制限なく、任意の粒子、スフェア、ビーズ、顆粒、ペレット、ミニ錠、微粒子が含まれる。

【0027】

用語「徐放」は、溶解試験などのインピトロまたは薬物含有実体の経口摂取後のインピボのいずれかで少なくとも2時間にわたって、薬物物質の少なくとも80%が製剤から放出されることを指す。

【0028】

用語「遅延放出」は、4.5未満のpHでの薬物物質の放出は実質的ないが、製剤が4.5以上のpHに曝された時に薬物物質が放出される製剤を指す。

40

【0029】

用語「コア」は、薬物の有無に関わらず、構造単位(例えば、ビーズ)の内部基盤を指す。

【0030】

用語「薬学的に許容される賦形剤」は、USP-NF、食品用公定化学品集、連邦規則(CFR)、FDA不活性成分ガイドなどの概要に発表されている研究論文に記載のものならびに一般的に安全な(GRAS)食品成分とみなされる物質を一覧表にしている21 CFRパート182および184に記載のものなどの、業界および規制当局によって十分に受け入れられている物質を指す。

【0031】

50

本願において薬物物質についての用語「高薬物負荷」は、組成物中の薬物物質が少なくとも25% (w/w) に相当する製剤に適用される。

【0032】

「可溶性薬物物質」は、可溶性物質のためのU.S.P定義に従って定義される - 物質1部は、溶剤10~30部に溶解できる。

【0033】

本願の目的のために、用語「篩サイズ」または「メッシュサイズ」は互換的に使用され、米国標準篩の指定に従う。

【0034】

本発明の製剤は、ビロキサジン、少なくとも1つの放出速度制御化合物もしくは腸溶性化合物、またはそれらの組み合わせ、および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含むビロキサジンの緩和放出組成物を提供する。さらに、本発明は、高薬物負荷でビロキサジンの緩和放出製剤を提供する。

10

【0035】

ビロキサジンの緩和放出製剤は、XRプロファイル、またはDRプロファイル、またはXRプロファイルとDRプロファイルの組み合わせ、またはIRプロファイルとのこれらの任意の組み合わせを示す。いくつかの実施形態において、この製剤は、パルス放出プロファイルを示すことができる。これらの具体的な放出プロファイルは、様々な独創的な製剤中でビロキサジンを少なくとも1つの放出速度制御化合物および/または腸溶性化合物と、ならびに少なくとも1つの賦形剤と製剤化することによって達成される。

20

【0036】

本発明の放出速度制御化合物は、親水性速度制御化合物および疎水性速度制御化合物から選択できる。このような化合物の非限定的な例を以下に提供する。

【0037】

親水性化合物：ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、アカシア、アクリル酸誘導体、アルギン酸（ならびにそれらの塩および誘導体）、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、カラギーナン、カルボキシメチルセルロース、トラガカント、ポリビニアルコール、キサンタンガムおよびそれらの組み合わせ。

【0038】

30

疎水性化合物：エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、ワックス（例えば、カルナバワックス、マイクロクリスタリンワックス）、水素化植物油、Compritol 888ATO（ベヘン酸グリセリル）、プレシロールATO 5（パルミトステアリン酸グリセリル）、Gelucire 50/1などのPEGグリセリルエステル、EUDRAGIT（登録商標）NE 30 DまたはEUDRAGIT（登録商標）NM 30 D（ポリ（エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート）エチルアクリレートメチルメタクリレート共重合体）、EUDRAGIT（登録商標）RSおよびEUDRAGIT（登録商標）RL（ポリ（エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド））、ポリビニルアセテート、セルロースアセテートプロピオネート、ならびにこれらの組み合わせ。

40

【0039】

本発明の腸溶性化合物は、以下の非限定的リストの化合物から選択されてもよい。

【0040】

腸溶性化合物：EUDRAGIT（登録商標）FS 30 D（ポリ（メチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コ-メタクリル酸））、EUDRAGIT（登録商標）L 30 D-55、EUDRAGIT（登録商標）LおよびEUDRAGIT（登録商標）S（ポリ（メタクリル酸-コ-メチルメタクリレート））、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、ならびにこれらの組み合わせ。

【0041】

50

放出速度制御化合物、腸溶性化合物またはそれらの組み合わせは、製剤の 5 重量 % ~ 6 5 重量 % の量で、好ましくは 5 重量 % ~ 5 5 重量 % の量で、最も好ましくは 5 重量 % ~ 5 0 重量 % の量で製剤中に含まれ得る。

【 0 0 4 2 】

放出速度制御コーティングとして使用できる化合物としては、セルロースエステル、セルロースアセテート、セルロースアセートブチレート、エチルセルロース、EUDRA G I T (登録商標) R S および EUDRAG I T (登録商標) R L (ポリ(エチルアクリレート - コ - メチルメタクリレート - コトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド))、EUDRAG I T (登録商標) N E 3 0 D または EUDRAG I T (登録商標) N M 3 0 D (ポリ(エチルアクリレート - コ - メチルメタクリレート))、エチルアクリレートメチルメタクリレート共重合体、ポリ酢酸ビニルならびにそれらの組み合わせが挙げられる。 10

【 0 0 4 3 】

さらに、以下の腸溶性化合物は、放出プロファイルの遅延を提供するためのコーティングに使用できる：EUDRAG I T (登録商標) F S 3 0 D (ポリ(メチルアクリレート - コ - メチルメタクリレート - コ - メタクリル酸))、EUDRAG I T (登録商標) L 3 0 D - 5 5 (メタクリル酸 - エチルアクリレート共重合体分散液)、EUDRAG I T (登録商標) L および EUDRAG I T (登録商標) S (ポリ(メタクリル酸 - コ - メチルメタクリレート))、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネット、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、ならびにこれらの組み合わせ。 20

【 0 0 4 4 】

放出速度制御化合物コーティングまたは腸溶性化合物コーティングの適用は、スプレー コーティング、ディップコーティング、キャスティングコーティング、溶媒蒸発コーティング、成形コーティングまたは圧縮コーティングなどの標準的なコーティング技術を使用して達成される。 20

【 0 0 4 5 】

上記の放出速度制御化合物および腸溶性化合物を用いて、様々な緩和放出システムを調製できる：

【 0 0 4 6 】

A) 医薬品有効成分(ビロキサジン、またはビロキサジンと追加の活性成分)、少なくとも 1 つの放出速度制御化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を均一に混合してマトリックスを形成するマトリックスシステム。上記の親水性および疎水性化合物を用いて、これらのビロキサジン含有マトリックスを調製できる。これらのマトリックスは、マトリックス錠、マトリックス多粒子の形態で、または基材上にコーティングされた層の形態で提供されてもよい。 30

【 0 0 4 7 】

マトリックス錠は、多層錠(例えば、二層錠または三層錠)、錠剤内錠剤(tablet within a tablet)、カプセル化されたミニ錠剤または圧縮された緩和放出粒子の錠剤の形態であってもよい。これらのマトリックスシステムは、製剤の徐放プロファイルに追加の放出速度制御特性または遅延放出特性を追加するために、放出速度制御化合物および/または腸溶性化合物でコーティングされてもよい。 40

【 0 0 4 8 】

B) 不活性コアおよびこのコア上にコーティングされる少なくとも 1 つの薬物含有層を含む薬物レイヤードシステム。薬物含有層(複数可)は、さらに、上に列挙したものから選択される放出速度制御化合物の層でコーティングされてもよい。薬物レイヤードシステムの薬物含有層がいかなる放出速度制御化合物も含まず、かつ即放性である場合、本発明の緩和プロファイルを達成するのに放出速度制御コーティングを必要とする。

【 0 0 4 9 】

薬物含有層が上記の徐放性マトリックス層である場合には、放出速度制御コーティング

50

は任意選択であり、放出プロファイルのさらなる調節を可能にする。例えば、このコーティングを用いて、放出を調節する（最初は遅くて、後に速くするか、または最初は速く、後に遅くする）か、または放出の遅延をもたらすことができる。特に、放出速度制御コーティングには、セルロースエステル、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、エチルセルロース、EUDRAGIT（登録商標）RS および EUDRAGIT（登録商標）RL（ポリ（エチルアクリレート - コ - メチルメタクリレート - コトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド））、EUDRAGIT（登録商標）NE 30 D または EUDRAGIT（登録商標）NM 30 D（ポリ（エチルアクリレート - コ - メチルメタクリレート））、エチルアクリレートメチルメタクリレート共重合体、ポリ酢酸ビニル、セルロースアセテートプロピオネート、ならびにこれらの組み合わせが含まれ得る。

【0050】

さらに、以下の腸溶性化合物は、放出プロファイルの遅延を提供するためのコーティングに使用できる：EUDRAGIT（登録商標）FS 30 D（ポリ（メチルアクリレート - コ - メチルメタクリレート - コ - メタクリル酸））、EUDRAGIT（登録商標）L 30 D - 55（メタクリル酸 - エチルアクリレート共重合体分散液）、EUDRAGIT（登録商標）L および EUDRAGIT（登録商標）S（ポリ（メタクリル酸 - コ - メチルメタクリレート））、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、ならびにこれらの組み合わせ。

【0051】

本発明のいくつかの実施形態において、コアは不活性でなくてもよいが、組成的に純粹な薬物物質または薬物物質とIRコアを生成する1つ以上の薬学的に許容される賦形剤との混合物であり得る。このような場合、これらのコアは、所望の徐放製剤を生成するため不活性コアのための上記のようなさらなる処理を受けることができる。

【0052】

薬物含有コアを含む本実施形態の製剤を生成するために使用できるプロセスとしては、溶液または乾燥粉末薬物レイヤリング、圧縮コーティング、ホットメルトコーティング、超臨界流体コーティング、静電スプレーコーティング、凝集、顆粒化、ペレット化、ローラー圧縮、錠剤圧縮、押し出しおよび球形化による湿式造粒、ホットメルト押し出し、ならびに射出成形が挙げられる。ローラー圧縮、錠剤圧縮、および球形化プロセスによる押し出しは、高薬物負荷を有する製剤を製造するのに特に有用である。

【0053】

限定されないが、種々の調節されたビロキサジンの薬物動態（PK）プロファイルを有する本発明の代表的な製剤は以下のとおりである：

- カプセル、圧縮錠または任意の他の剤形中の混合IRおよびXR粒子（IR / XR混合粒子）。IR粒子は治療薬の最初の放出を提供し、XR粒子からの徐放がそれに続く（IR / XR混合集団の粒子）。

- カプセル、圧縮錠もしくは任意の他の剤形中の単一集団の粒子であり、粒子はマトリックスXR粒子、またはさらにXRコーティングを含むIRコアのいずれかである。

- カプセル、圧縮錠または任意の他の剤形中の混合粒子であって、薬物放出特性が異なるXR粒子が組み合わされる混合粒子。

- カプセル、圧縮錠または任意の他の剤形中の混合粒子であって、薬物放出特性が異なるDR粒子が組み合わされ、任意選択でパルスプロファイルをもたらす混合粒子。

- カプセル、圧縮錠または任意の他の剤形中の混合粒子であって、IR粒子がDR粒子と混合されている混合粒子（IR / DR混合粒子）。IR粒子は治療薬の最初の放出を提供し、DR粒子からの放出がそれに続きパルスPKプロファイルをもたらす（IR / DR混合集団の粒子）。

- カプセル、圧縮錠または任意の他の剤形中の単一集団の粒子であって、ペレットがDRコートでコーティングされるIRコアを組み込み、さらにIR薬物層でコーティングされ

10

20

30

40

50

る粒子。外側の I R 薬物層は治療薬の即放を提供し、D R コアからの遅延放出がそれに続
きパルス P K プロファイルをもたらす (I R / D R 単一集団の粒子)。

- カプセル、圧縮錠または任意の他の剤形中の混合粒子であって、I R 粒子が D R でコートされた X R 粒子と混合されている混合粒子 (I R / D R - X R)。I R 粒子は治療薬の最初の放出を提供し、D R でコートされた X R 粒子からの遅延放出および徐放がそれに続く (I R / D R - X R 混合集団の粒子)。

- カプセル、圧縮錠または任意の他の剤形中の単一集団の粒子であって、ペレットが X R コートでコーティングされる I R コアを組み込み、D R コートでコーティングされ、その後に薬物がレイヤリングされる粒子。外側の薬物層は治療薬の最初の即放を提供し、ペレットの残りの部分からの遅延放出および徐放がそれに続く (I R / D R - X R 単一集団の粒子)。 10

- カプセル、圧縮錠または任意の他の剤形中の混合粒子であって、X R 粒子が D R 粒子と混合されている混合粒子。X R は治療薬の最初の放出および継続的な放出を提供し、D R 粒子からの放出がそれに続く (X R / D R 混合集団の粒子)。

- カプセル、圧縮錠または任意の他の剤形中の単一集団の粒子であって、ペレットが D R コートでコーティングされる I R コアを組み込み、次いで薬物層でコーティングされ、それから急速 X R 層を生成するために X R コートでコーティングされる粒子。急速 X R 外層は治療薬の最初の放出を提供し、D R コアからの遅延放出がそれに続く (X R - f / D R 単一集団の粒子)。

- マトリックス錠または X R コーティング錠のいずれかである X R 錠。 20

- I R 薬物層でコーティングされた D R 錠。

- カプセル内で 1 つ以上の I R 錠と混合された 1 つまたは 2 つ以上の D R 錠。

- D R コートでコーティングされ、次いで I R 薬物層でコーティングされた X R 錠。

- 1 つの層が X R 形態の薬物を含有し、第 2 の層が I R 形態の薬物を含有している 2 層錠。

。

- 1 つの層が X R 形態の薬物を含有し、第 2 の層が D R 形態の薬物を含有している 2 層錠。

。

- D R / X R プロファイルを提供する、D R でコートされたマトリックス錠。

【 0 0 5 4 】

(C) 浸透放出システム。さらなる実施形態において、本発明は、薬物放出速度が半透膜のコーティングを通過する錠剤コアへの水の浸透速度によって決定される、浸透性錠剤形態の徐放性ビロキサジン調製物を提供する。 30

【 0 0 5 5 】

浸透性錠剤の調製のために、ビロキサジンを、浸透剤 (複数可) 、希釈剤および潤滑剤などの錠剤化助剤、ならびに他の一般的に使用される賦形剤と混合してもよい。この混合物は、直接圧縮または造粒後の圧縮のいずれかによって錠剤化される。その後、錠剤は、各錠剤を取り囲む半透膜を形成する少なくとも 1 つの放出速度制御化合物でコーティングされる。

【 0 0 5 6 】

薬物含有コアを取り囲む半透膜は、以下のセルロースエステル、セルロースエーテルおよびセルロースエステルエーテルから選択される少なくとも 1 つの放出速度制御化合物を含む。このような化合物の非限定的な例としては、セルロースアシレート、セルロースエチルエーテル、セルロースジアシレート、セルローストリニアシレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリニアセテート、モノセルロースアルキル、ジセルロースアルキルおよびトリセルロースアルキル、モノセルロースアロイル、ジセルロースアロイルおよびトリセルロースアロイル、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。さらなる放出速度制御化合物としては、エチルセルロース、E U D R A G I T (登録商標) R S および E U D R A G I T (登録商標) R L (ポリ (エチルアクリレート - コ - メチルメタクリレート - コトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 、および E U D R A G I T (登録商標) N E 3 0 D または E U D R A G I T (登録商標) N M 40

50

30 Dポリ(エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート)、エチルアクリレートメチルメタクリレート共重合体が挙げられる。

【0057】

半透膜は、スプレーコーティング、ディップコーティング、キャスティングコーティング、溶媒蒸発コーティング、成形コーティングまたは圧縮コーティングなどの標準的なコーティング技術を使用して錠剤に適用してもよい。オリフィスがその後、コアからの薬物放出を可能にするために、レーザーによる錠剤穿孔システムまたは他の機械的手段を用いて錠剤コートに穿孔される。

【0058】

本発明の実施のために使用される浸透剤は、当技術分野で公知であり、限定されないが、ポリオール類、炭水化物類(単糖類、オリゴ糖類、多糖類および糖アルコールを含む)、酸類、塩類および親水性化合物類によって代表される非膨潤性化合物を含む。例えば、浸透剤は、マンニトール、マルトリン、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、イソマルト、ソルビトール、アラビトール、エリスリトール、リビトール、イノシトール、トレハロース、ラクトース、グルコース、スクロース、ラフィノース、フルクトース、デキストラン、グリシン、尿素、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、アスパルテーム、リンゴ酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、硫酸マグネシウム、コハク酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、マルトデキストリン、シクロデキストリンおよびその誘導体、非膨潤性ロックポリマーのPEOおよびPPO、ポリエチレングリコール、セルロースエーテル、ならびにそれらの組み合わせから選択され得る。

【0059】

浸透性錠剤は、単層または複数の層のコアとして製剤化できる。一実施形態において、浸透性錠剤は2層コアを含み、1つの層が可溶化剤などの、徐放により放出される薬物放出調節のための薬剤を含み、第2の層が薬物および薬物放出調節のための潜在的な他の薬剤を含む。

【0060】

剤形に即放性成分を提供するために、薬物のオーバーコートを機能性コーティング後の錠剤に適用できる。あるいは、浸透性錠剤は、半透膜の上を腸溶性化合物でコートされてDR/XRプロファイルを提供してもよい。

【0061】

放出速度制御化合物に加えて、いくつかの薬学的に許容される賦形剤を、上に開示したような本発明の製剤に使用してもよい。これらの賦形剤は、当技術分野で公知であり、ポビドン、デンプン、ゼラチン、マルトデキストリン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、スクロース、デキストロース、アカシア、トラガカントおよびローカストビーンガム、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、セルロース、ならびにタルクなどの結合剤および希釈剤；ステアリルフル酸ナトリウムなどの潤滑剤およびステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸金属塩；ドキュセートナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、レシチン、ポロキサマー、ポリソルベート、ポリオキシエチレンエーテルおよびソルビタンエステルなどの湿潤剤および可溶化剤；架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウムおよびクロスボビドンなどの崩壊剤；水酸化アルミニウム、重炭酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、アルギニン、酢酸カルシウム、アスコルビン酸カルシウム、酢酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酢酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、二塩基性リン酸カリウム、酒石酸カリウムナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、アルギニン酸、グルタミン酸

10

20

30

40

50

、ソルビン酸、およびコハク酸などの緩衝剤および／またはpH調節剤；タルク、デンプンおよびコロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；ポビドン、ヒプロメロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、他の賦形剤の中の有機酸および塩などの半透過性速度制御膜の透過性を調節する気孔形成剤を含む。

【0062】

(D) 胃滞留システム。さらなる実施形態において、本発明は、胃滞留性錠剤の形態、特に胃滞留性徐放性錠剤の形態の徐放性ビロキサジン調製物を提供する。胃滞留性錠剤は、摂取後6時間まで胃の中で保持されるように設計されており、その後、残りの剤形および原則的に全ての未溶解薬物は十二指腸に放出されて胃腸管を通過する。G R - E R錠剤に使用されるインピトロ溶解プロファイルは、約10時間以内に剤形に含まれる薬物の用量の80%を放出する。

【0063】

本発明の製剤は、消化不良、吐き気および嘔吐などの胃腸の副作用、ならびに不眠および異常な夢などの睡眠障害を含む神経学的副作用の発生率が低いことを特徴とする。

【0064】

さらに予想外にも、ビロキサジン塩の水溶解度および溶解速度は、製剤への一般的なイオンの添加によって影響され得ることが本発明の製剤の開発中に発見された。例えば、ビロキサジン塩酸塩の溶解速度および溶解度は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムもしくは塩化マグネシウム、または他の塩化物塩などの塩化物含有物質の添加によって影響される（実施例12）。

【0065】

本発明の別の態様は、本明細書に記載のビロキサジンの緩和放出製剤を用いた、A D H D、A D H D関連障害および抑うつ障害の治療を含むがこれらに限定されない哺乳動物対象におけるC N S障害の治療である。1つの治療計画は、10mg～800mgの範囲のビロキサジン（塩基）の一日あたりの総用量を提供するために、対象に本発明のビロキサジン製剤を1日1回または1日2回投与することを含む。

【0066】

また、さらなる実施形態において、本発明は、4～24時間、または8～20時間、または12～16時間にわたって、治療レベルの薬物を提供できるビロキサジン製剤も開示する。

【0067】

本発明の製剤はビロキサジンの最大定常状態血漿中濃度（ C_{max} ）によって特徴付けられ、この濃度は最小治療有効濃度よりも高く、1日3回（T I D）または1日2回（B I D）のI R製剤として100mg～600mg、特に、150mg～300mg、300mg～450mg、450mg～600mgのビロキサジンを投与することによって生じる最大血漿中濃度に対して50%～125%の範囲にある。一実施形態において、新規製剤は、T I DまたはB I DのI R製剤として投与されるビロキサジンと比較して、80%～125%の範囲内の相対的 C_{max} を提供する。他の実施形態において、本発明は、T I DまたはB I DのI R製剤として投与されるビロキサジンによって生じる最大血漿中濃度よりも低い C_{max} を提供する。

【0068】

さらに、本発明の製剤は、1.5μg/mL～11μg/mL、特に1.5μg/mL～3μg/mL、または3μg/mL～6μg/mL、または6μg/mL～9μg/mL、または9μg/mL～11μg/mLの範囲のビロキサジンの最大定常状態血漿中濃度（ C_{max} ）によって特徴付けられる。

【0069】

本発明の製剤は、T I DまたはB I DのI R製剤として投与されるビロキサジンと比較して80%～125%の範囲にある、24時間の投与間隔についての相対定常状態ビロキサジン血漿中濃度・時間プロファイル下面積（A U C_{tau}）も提供する。さらに、本発明の製剤は、選択されるI R投薬計画によって達成されるA U Cの80%～125%の範

10

20

30

40

50

図の $AUC_{t_{au}}$ によって特徴付けられる。

【0070】

さらに、本発明は、本研究で投与される即放性製剤と比較して、健常なヒト対象における実施例15の徐放製剤の臨床パイロットPK試験で観察されるように、驚くべき低い平均相対的バイオアベイラビリティーを克服する徐放剤形を提供する。この効果は以下のように、送達されるべきビロキサジン用量および徐放性剤形のインビトロ溶解プロファイルを注意深く選択して徐放剤形を構築することによって達成された。投与間隔24時間のビロキサジン血漿中濃度-時間プロファイル ($AUC_{t_{au}}$) によって測定されるように、徐放剤形の定常状態で達成される相対的なビロキサジン全身インビボ曝露は、1日3回 (TID) または1日2回 (BID) の即放性製剤として投与されるビロキサジンによって達成される曝露の80%~125%である。
10

【0071】

さらなる実施形態において、本発明は、緩和放出を示すビロキサジンの高薬物負荷製剤を用いた、上記のようなCNS障害の治療方法を開示する。これらの製剤は、完成薬物製品中のビロキサジン量が約25% (w/w) ~約75% (w/w)、または約30% (w/w) ~約60% (w/w)、または約40% (w/w) ~約50% (w/w) のあることにより特徴付けられる。

【0072】

本方法は、投与頻度の減少および患者が摂取すべき単位数の減少、ならびにより良いコンプライアンスおよび治療結果をもたらす。
20

【0073】

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、これらに限定されるものではない。

【0074】

実施例

実施例1

ビロキサジンの徐放マトリックス錠 (P D 0 3 4 8 - 0 0 5)

マトリックス錠の製造プロセスには、造粒媒体として低分子量のヒプロメロース (METHOCEL (商標) E 5) 溶液および水を用いる、ビロキサジン塩酸塩、ヒプロメロース (METHOCEL (商標) K 15 M) および微結晶性セルロース (Avicel (登録商標) PH 101) の湿式造粒 (Glatz社のテーブルトップ造粒機 - 1 Lボウル) の調製が含まれていた。湿式造粒を水分レベル1% (w/w) 未満まで40でオープン乾燥させた後、18メッシュの篩を通過させることによってサイズを合わせた。その後、篩い分けした材料を、追加の微結晶性セルロース (Avicel (登録商標) PH 102)、コロイド状二酸化ケイ素 (国民医薬品集)、タルク (米国薬局方) およびステアリン酸マグネシウム (国民医薬品集) とブレンドし、最終錠剤ブレンド製剤 P D 0 3 4 8 - 0 0 5 を生成した (表1)。最終錠剤ブレンドを、(ビロキサジン塩基として) 50mg および200mg の用量強度で徐放錠に圧縮した。
30

【0075】

【表1】

表1 製剤PD0348-005

圧縮錠 ^a	使用量 (%w/w)
ビロキサジン塩酸塩	34.60
METHOCEL (商標) K15M	31.59
プレミアムCR	
Avicel (登録商標) PH101	14.24
Avicel (登録商標) PH102	12.53
METHOCEL (商標) E5	2.04
プレミアムLV	
タルク (米国薬局方)	3.00
コロイド状二酸化ケイ素 (国民医薬品集)	1.00
ステアリン酸マグネシウム (国民医薬品集)	1.00
合計	100

^a薬物負荷35% (w/w) のビロキサジン塩酸塩

【0076】

200mg用 用量強度錠剤を、溶解について評価した(図1)。これらの圧縮錠は、一貫した含量均一性を示した。PD0348-005の溶解プロファイルはpH非依存性であり、 t_{80} (ラベルクレームの80%を放出するまでの時間)が14時間である徐放を示した。

【0077】

実施例2

薬物放出に対する高薬物負荷の影響

マトリックスからの薬物放出に対する高薬物負荷の影響を調べるために、錠剤PD0348-005を再製剤化した。Avicel (登録商標)の量は減少させるがMETHOCEL (商標) K15Mは同量を維持しながら、ビロキサジン塩酸塩の含有量を、製剤PD0348-069では40% (w/w) および製剤PD0348-071では45% (w/w) まで増加させた。これらの錠剤を、PD0348-005と同様に製造した。

【0078】

【表2】

表2 製剤PD0348-069 (200mg用 用量強度)

圧縮錠 ^a	使用量 (%w/w)
ビロキサジン塩酸塩	40.00
METHOCEL (商標) K15M	30.00
プレミアムCR	
Avicel (登録商標) PH101	23.00
METHOCEL (商標) E5	3.00
プレミアムLV	
タルク (米国薬局方)	3.00
ステアリン酸マグネシウム (国民医薬品集)	1.00
合計	100

^a薬物負荷40% (w/w) のビロキサジン塩酸塩

【0079】

10

20

30

40

【表3】

表3 製剤P D 0 3 4 8 - 0 7 1 (2 0 0 m g 用量強度)

圧縮錠 ^a	使用量 (%w/w)
ビロキサジン塩酸塩	44.99
METHOCEL (商標) K15M	30.00
プレミアムCR	
Avicel (登録商標) PH101	18.00
METHOCEL (商標) E5	3.00
プレミアムLV	
タルク (米国薬局方)	3.00
ステアリン酸マグネシウム (国民医薬品集)	1.00
合計	100

^a薬物負荷45% (w/w) のビロキサジン塩酸塩

【0080】

製剤P D 0 3 4 8 - 0 6 9 およびP D 0 3 4 8 - 0 7 1を、p H 6.8での溶解試験 (n = 3) に供し、プロファイル (図2) を、以下の式を用いる類似度試験 (f_2) を用いてP D 0 3 4 8 - 0 0 5 と比較した (工業S U P A C - M Rのガイダンス: 緩和放出固形経口剤形、C D E R 1997年9月 (G u i d a n c e f o r I n d u s t r y S U P A C - M R : M o d i f i e s R e l e a s e S o l i d O r a l D o s a g e F o r m s , C D E R S e p t e m b e r 1 9 9 7)) :

【0081】

【数1】

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + 1/n \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{0.5} \times 100 \right\}$$

式中、nは時点の数 (n = 8) であり、

Rは、参照製剤 (P D 0 3 4 8 - 0 0 5) であり、

Tは、試験製剤 (P D 0 3 4 8 - 0 6 9 またはP D 0 3 4 8 - 0 7 1) である。

【0082】

P D 0 3 4 8 - 0 6 9 およびP D 0 3 4 8 - 0 7 1について計算された f_2 値は、それぞれ74と67であった。 f_2 値50~100は、試験製剤の溶解プロファイルが参照製剤のものと類似していることを示唆する。

【0083】

さらなるマトリックス錠の用量強度が可能であり、例えば、P D 0 3 4 8 - 0 7 1は、1 0 0 m g 、3 0 0 m g 、4 0 0 m g または6 0 0 m g の用量強度の合理的なサイズの錠剤に圧縮することができる。

【0084】

実施例3

マトリックス錠の溶解試験

【0085】

【表4】

表4 製剤PD0348-015

圧縮錠 ^a	使用量 (%w/w)
ビロキサジン塩酸塩	34.60
POLYOX (商標) WSR303	30.00
Avicel (登録商標) PH101	21.62
Avicel (登録商標) PH102	5.03
METHOCEL (商標) E5	3.75
プレミアムLV	
タルク (米国薬局方)	3.00
コロイド状二酸化ケイ素 (国民医薬品集)	1.00
ステアリン酸マグネシウム (国民医薬品集)	1.00
合計	100

^a薬物負荷35% (w/w) のビロキサジン塩酸塩

【0086】

PD0348-015の最終錠剤ブレンドの製造は、PD0348-005の製造と同様であった。PD0348-015を、50mgおよび200mgの用量強度錠剤に圧縮した。200mgの用量強度錠剤を、pH1.1およびpH6.8の両方における溶解試験 (n = 3) によって薬物放出について評価した (図3)。PD0348-015の溶解プロファイルはpH非依存性であり、t₈₀が14時間である徐放を示した。

【0087】

実施例4

ビロキサジンの徐放マトリクス錠剤 (PD0348-041)

【0088】

【表5】

表5 製剤PD0348-041 (200mg用量強度)

圧縮錠	使用量 (%w/w)
ビロキサジン塩酸塩	34.60
EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D (固体)	12.04
METHOCEL (商標) K15M	19.55
プレミアムCR	
Avicel (登録商標) PH101	14.24
Avicel (登録商標) PH102	12.52
METHOCEL (商標) E5	2.04
プレミアムLV	
タルク (米国薬局方)	3.00
コロイド状二酸化ケイ素 (国民医薬品集)	1.00
ステアリン酸マグネシウム (国民医薬品集)	1.00
合計	100

【0089】

PD0348-041の製造工程は、METHOCEL (商標) E5がビロキサジン塩

10

20

30

40

50

酸塩、ヒプロメロース (METHOCEL (商標) K15M) および微結晶セルロース (Avicel (登録商標) PH101) と乾燥ブレンドされ、またEUDRAGIT (登録商標) NE 30 が造粒溶液として噴霧されるという点で P D 0 3 4 8 - 0 0 5 と異なっていた。

【0090】

製剤 P D 0 3 4 8 - 0 4 1 を、pH 1.1 および pH 6.8 の両方における溶解試験 (n = 3) により薬物放出について評価した (図4)。P D 0 3 4 8 - 0 4 1 の溶解プロファイルは、 t_{80} が約 14 時間である徐放を示した。

【0091】

実施例 5

10

ビロキサジンのペレット (P D 0 3 4 8 - 1 0 8 ; P D 0 3 4 8 - 1 1 4 A)

ペレットを、高薬物負荷のペレットを生成するための押し出し / 球形化プロセスを用いて製造した。最初に、造粒媒体として水中のMETHOCEL (商標) E 5 溶液を用いて、ビロキサジン塩酸塩、微結晶性セルロース (Avicel (登録商標) PH101)、イソマルト (galenIQ (商標) 810) およびタルクを含む湿式造粒を生成した (Glatt 社のVG-10L ボウル)。表6は造粒製剤を提供する。

【0092】

【表6】

表6 造粒製剤 P D 0 3 4 8 - 0 9 9

成分	使用量 (%w/w)
ビロキサジン塩酸塩	75.00
Avicel (登録商標) PH101	13.75
galenIQ 810	5.25
METHOCEL (商標) E 5	3.00
プレミアムLV	
タルク (米国薬局方)	3.00
合計	100

20

【0093】

生じた顆粒を、LCI-Fuji Paudal Dome Granulator (0.7 / 1.0 スクリーンを備えたモデル DG-L2) を用いて押し出した後、LCI-Fuji Paudal マルメライザー (モデル QJ-400G) を使用して球形化し、IRペレットを生成した。次いで、ペレットを 45 度一晩オープン乾燥させた。乾燥ペレットを篩にかけた (40 メッシュの篩の上に 18 メッシュを積み重ねた) 後に、ウルスター (Wurster) 法 (GPCG-1) を使用して、Opadry (登録商標) II ホワイト (33G28523) (PVA 系コーティングシステム) で 5 % の重量増加までシールコーティングした。シールコートした IR ペレットのロット P D 0 3 4 8 - 1 0 8 を、pH 1.1 における溶解について評価した (表7)。完全溶解が 15 分以内に観察された。

30

【0094】

40

【表7】

表7 pH 1.1における200mgの用量強度IRペレット(ロットPD0348-108)の溶解^a

時間(分)	放出される割合 ^b
15	98
30	98
45	98
60	98
120	98

^a溶解条件: 50 RPM、0.1N塩酸900mL、pH 1.1、37°C (±0.5°C) で

のU.S.P. II

^b3つの容器の平均値

10

【0095】

シールコートしたIRペレットを、ウルスター法(GPCG-1)を用いて、10%(w/w)の重量増加までSurelease(登録商標)E-7-19010でコーティングし、コートしたペレット中のビロキサジン塩酸塩含有量が64%(w/w)であるロットPD0348-114Aを得た。このコートしたペレットを50で72時間、オープンで硬化させた後、薬物放出について評価した(図5)。放出プロファイルは、2時間～20時間にわたりほとんど0次放出(線形回帰分析により0.997のR²値)を示し、t₈₀は24時間であった。PD0348-114Aは、より速い放出プロファイルを有する1つ以上のペレット組成物と組み合わせができる遅いインビトロ放出プロファイルを示すペレット組成物の例である。

20

【0096】

実施例6

ビロキサジンの多粒子(PD0354-004C)

徐放性ペレットロットPD0354-004CのIRペレットを生成するために使用される造粒製剤(PD0348-134A/B)を表8に示す。

30

【0097】

【表8】

表8 造粒製剤PD0348-134A/B

成分	使用量(%w/w)
ビロキサジン塩酸塩	65.00
Avicel(登録商標) PH101	30.00
METHOCEL(商標) E5	1.50
プレミアムLV	
ポビドン(米国薬局方、K値30)	1.00
タルク(米国薬局方)	2.50
合計	100

40

【0098】

PD0348-134A/Bの造粒プロセスはPD0348-099と同様を行い、追加ステップとしてポビドン(米国薬局方)をMETHOCEL(商標)E5と共に造粒水に溶解したを有した。造粒を、0.6/0.6スクリーンを備えたモデルDG-L2ドーム造粒機で押し出し、その後モデルQJ-400Gマルメライザーで球形化した。球形化生成物を、45で24時間、オープン乾燥した。乾燥ペレットを篩にかけた(40

50

メッシュの篩の上に 20 メッシュを積み重ねた) 後、ウルスター法 (G P C G - 1) を使用して、Opadry (登録商標) II White (33G28523) で 5 % の重量增加までシールコーティングした。シールコートの適用後、これらのペレットを、ポビドン(米国薬局方)を含有するEUDRAGIT (登録商標) NE 30 D (EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D 固体: ポビドン(米国薬局方) 固体の比が 9 : 1) で 14 % (w/w) の重量增加までコーティングし、45 で 24 時間オープン硬化した後、篩にかけた(40 メッシュの篩の上に 20 メッシュを積み重ねた)。次いで、篩にかけたペレットを、9 % (w/w) の重量增加までSurelease (登録商標) E - 7 - 19 010 で G P C G - 1 によりコーティングし、最終的なビロキサジン塩酸塩含有量 42 % (w/w) を得た。コートしたペレットを、50 で 24 時間オープン硬化した後、薬物放出について評価した(図 6)。放出プロファイルは、1 ~ 2 時間の遅延および 4 時間 ~ 14 時間にわたりほとんど 0 次放出(線形回帰分析による 0.990 の R^2 値)を示し、 t_{80} は 12 時間であった。 10

【0099】

実施例 7、8 および 9

徐放性ペレット製剤

ペレット組成物を用いて達成できる徐放プロファイルの範囲を示すために、シールコートされた IR ペレット(実施例 6 の製剤)を細孔形成剤 M E T H O C E L (商標) E 5 プレミアム L V (E 5) を含有する Surelease (登録商標) E - 7 - 19 010 でコーティングすることによって、一連の徐放性ペレット製剤を調製した。試験した比 (Surelease (登録商標) : E 5) には 19 : 1、9 : 1 および 8.5 : 1.5 が含まれた。これらのシステムの代表的な薬物放出プロファイルを、8 % (w/w) および 13 % (w/w) のコーティングについては図 7 (19 : 1) に、5 % (w/w)、7.5 % (w/w) および 10 % (w/w) のコーティングについては図 8 (9 : 1) に、ならびに 14 % (w/w) および 18 % (w/w) のコーティングについては図 9 (8.5 : 1.5) に示す。 20

【0100】

実施例 10

薬物放出に対する粒径の影響

篩サイ징により単離した異なる粒径画分のペレットからの薬物放出を評価するため、ロット P D 0 3 7 7 - 0 0 6 B の徐放コーティングプロセス後に試験を行った。シールコートされた IR ペレット(実施例 6 の製剤)を 9 : 1 の比で細孔形成剤 M E T H O C E L (商標) E 5 プレミアム L V を含有する Surelease (登録商標) E - 7 - 19 010 で 12 % (w/w) のレベルまでコーティングすることによって、徐放性ペレットロット P D 0 3 7 7 - 0 0 6 B を調製した。このペレットロットを、以下の手篩の積み重ね構成: 20 メッシュ上に 18 メッシュ、25 メッシュ上に 20 メッシュ、および 30 メッシュ上に 25 メッシュ、を使用して異なるサイズの画分に分離した。これらの画分の試料を、pH 6.8 における薬物放出について評価した(図 10)。図 10 のプロファイルは、IR ペレットのサイズが、ペレット製剤の薬物放出プロファイルの制御パラメータとして利用できることを示している。また、プロットは、IR ペレットのサイズ分布の制御が、堅実な徐放コーティングプロセスに必要とされることを示している。本発明の IR ペレットのサイズ範囲は、5 メッシュ (4000 μm) ~ 200 メッシュ (75 μm) である。理想的には、ペレットのサイズ範囲は、10 メッシュ (2000 μm) ~ 100 メッシュ (150 μm) である。 30

【0101】

実施例 11

カプセル化ペレットの調製 (P D 0 3 8 0 - 1 9 1、P D 0 3 8 0 - 1 9 2 および P D 0 3 8 3 - 0 3 5)

シールコートされた IR ペレット(実施例 6 の製剤)を 9 : 1 の比で細孔形成剤 M E T H O C E L (商標) E 5 プレミアム L V を含有する Surelease (登録商標) E - 50

7 - 1 9 0 4 0 で 1 0 % (w / w) のレベルまでコーティングすることによって、2つの徐放性ペレットロットを調製した。徐放性ペレットロット P D 0 3 8 0 - 1 4 7 B は、20 メッシュ篩～25 メッシュ篩のサイズ画分のシールコートされた I R ペレットを用いて調製した。徐放性ペレットロット P D 0 3 8 3 - 0 0 9 C は、16 メッシュ篩～20 メッシュ篩のサイズ画分のシールコートされた I R ペレットを用いて調製した。徐放性ペレットロットを、150 mg ビロキサジン塩基の用量強度で、サイズ 0 の白色不透明硬ゼラチンカプセルに封入した。徐放性カプセルロット P D 0 3 8 0 - 1 9 1 は、100 % のペレットロット P D 0 3 8 0 - 1 4 7 B を含んでおり、徐放性カプセルロット P D 0 3 8 0 - 1 9 2 は 100 % のペレットロット P D 0 3 8 3 - 0 0 9 C を含んでおり、徐放性カプセルロット P D 0 3 8 3 - 0 3 5 は、ロット P D 0 3 8 0 - 1 4 7 B とロット P D 0 3 8 3 - 0 0 9 C 各 50 % の混合物であった。封入された薬物製品を、p H 6.8 における薬物放出について評価した (図 11)。

【 0 1 0 2 】

実施例 1 2

ビロキサジン塩酸塩の溶解度に対する塩化物イオンの影響

室温および 37 におけるビロキサジン塩酸塩の水溶性は、塩化ナトリウム濃度の関数として有意に減少したことが実験的に明らかになった (図 12)。ビロキサジン塩酸塩の溶解度の減少の理由は、一般的な塩化物イオン効果であると考えられた。この効果を、p H 6.8 のリン酸緩衝液に 2 種類の塩化物イオン源 (N a C 1 および K C I) を添加し、200 mg のビロキサジン塩基 (231 mg のビロキサジン塩酸塩) の用量でペレット製剤 P D 0 3 5 4 - 0 7 6 C の薬物放出を評価することによって、さらに評価した (図 13)。薬物放出速度は、添加された塩化物塩を含有する両方の媒体で抑えられた。

【 0 1 0 3 】

実施例 1 3

臨床研究のためのビロキサジンの I R カプセル製剤

ビロキサジンの I R カプセル製剤を、フェーズ I およびフェーズ I I a 臨床研究で使用するために開発した (表 9 および表 10)。

【 0 1 0 4 】

【表 9】

表 9 ビロキサジンカプセル剤、50 mg (ビロキサジン塩基)

成分	単位投与量あたりの量 (g)
ビロキサジン塩酸塩 ^a	57.68
微結晶セルロース (国民医薬品集)	227.84
ステアリン酸マグネシウム (国民医薬品集)	2.88
硬ゼラチンカプセル、サイズ 0 ^b	96.0
合計	384.40

^a 50 mg ビロキサジン塩基に相当

^b 製品仕様に基づく目的の空のカプセル殻重量

【 0 1 0 5 】

10

20

30

40

【表10】

表10 ビロキサジンカプセル剤、100mg (ビロキサジン塩基)

成分	単位投与量あたりの量 (g)
ビロキサジン塩酸塩 ^a	115.36
微結晶セルロース (国民医薬品集)	170.16
ステアリン酸マグネシウム (国民医薬品集)	2.88
硬ゼラチンカプセル、サイズ0 ^b	96.0
合計	384.40

^a 50mg ビロキサジン塩基に相当^b 製品仕様に基づく目的の空のカプセル殻重量

【0106】

実施例14

臨床研究のためのビロキサジンの徐放性カプセル製剤

ビロキサジン塩基150mgを送達するために製剤化された3種類のビロキサジン徐放性カプセル製剤を、健常者におけるフェーズIのPK研究用に開発した。異なるインピトロ徐放薬物放出プロファイルを提供するように、製剤を処方した（すなわち、ER-1と命名した急速徐放性製剤、ER-2と命名した中程度の徐放性製剤およびER-3と命名した遅い徐放性製剤）。さらに、150mgのビロキサジン塩基を含有する即放性カプセル製剤を、比較薬物製品として臨床研究用に開発した。

【0107】

徐放性製剤の製造を、高剪断造粒プロセスを利用して生成した湿式造粒から開始した。湿式造粒を押し出し、球形化してペレットを形成し、その後、流動層により乾燥させてビロキサジンnIRペレットを得た（表11）。

【0108】

【表11】

表11 ビロキサジンnIRペレット (ビロキサジン塩基として56.36% (w/w))

成分	バッチあたりの量 (g)
ビロキサジン塩酸塩	3120.0
微結晶セルロース (国民医薬品集)	1440.0
タルク (米国薬局方)	120.0
ヒプロメロース (米国薬局方) ^a	72.0
ポビドン (米国薬局方) ^b	48.0
洗浄用滅菌水 (米国薬局方) ^c	1728.0
合計	4800

^a タイプ2910^b K値30^c 处理中に除去した

【0109】

乾燥後、ビロキサジンnIRペレットを、篩メッシュサイズ：25メッシュ/35メッシュカット、20メッシュ/25メッシュカットおよび16メッシュ/20メッシュカット、に基づくサイズ範囲の3種類の特定のペレットを生成するために篩にかけた。個々のメッシュカットのビロキサジンnIRペレットを流動層を使用してフィルムコーティング (Opadry (登録商標) II White) し、ビロキサジンsIR即放性ペレット (ビロキサジンsIR2525、ビロキサジンsIR2025およびビロキサジンsIR1620ペレット)を得た。この3種類のビロキサジンsIRペレット生成物を使用して

10

20

30

40

50

、Surelease(登録商標)E-7-19040、ヒプロメロース(米国薬局方)および注射用無菌水(米国薬局方)を含む徐放コーティングシステムで流動層を用いビロキサジンsIRペレットをコーティングすることにより、4種類の徐放バルクペレット製剤(ビロキサジンER-Sペレット、ビロキサジンER-Fペレット、ビロキサジンER-F2ペレットおよびビロキサジンER-F3ペレット)を生成した。この4種類の徐放バルクペレット製剤用の組成物を、表12~15に提供する。

【0110】

【表12】

表12 ビロキサジンER-Sペレット(ビロキサジン塩基として47.24%(w/w))

成分	バッチあたりの量(g)
ビロキサジンsIR1620ペレット	1852.9
Surelease(登録商標)E-7-19040 ^{a, b}	741.2
ヒプロメロース(米国薬局方) ^c	20.6
タルク(米国薬局方)	41.2
洗浄用滅菌水(米国薬局方) ^d	1166.7
合計	2100

^a製品番号E-7-19040

^bSurelease(登録商標)Clearの量は、水性コーティング分散の使用を含む。

^cタイプ2910

^d処理中に除去した。

【0111】

【表13】

表13 ビロキサジンER-Fペレット(ビロキサジン塩基として47.24%(w/w))

成分	バッチあたりの量(g)
ビロキサジンsIR2025ペレット	1852.9
Surelease(登録商標)E-7-19040 ^{a, b}	741.2
ヒプロメロース(米国薬局方) ^c	20.6
タルク(米国薬局方)	41.2
洗浄用滅菌水(米国薬局方) ^d	1166.7
合計	2100

^a製品番号E-7-19040

^bSurelease(登録商標)Clearの量は、水性コーティング分散の使用を含む。

^cタイプ2910

^d処理中に除去した。

【0112】

10

20

30

40

【表14】

表14 ビロキサジンER-F2ペレット (ビロキサジン塩基として47.24% (w/w))

成分	バッチあたりの量 (g)	
ビロキサジン s I R 2 5 3 5 ペレット	1 8 5 2. 9	
S u r e l e a s e (登録商標) E - 7 - 1 9 0 4 0 ^{a, b}	7 4 1. 2	
ヒプロメロース (米国薬局方) ^c	2 0. 6	10
タルク (米国薬局方)	4 1. 2	
洗浄用滅菌水 (米国薬局方) ^d	1 1 6 6. 7	
合計	2 1 0 0	

^a製品番号E-7-19040^bS u r e l e a s e (登録商標) C l e a r の量は、水性コーティング分散の使用を含む。^cタイプ2910^d処理中に除去した。

【0113】

【表15】

表15 ビロキサジンER-F3ペレット (ビロキサジン塩基として47.24% (w/w))

成分	バッチあたりの量 (g)	
S P N - 8 1 2 V s I R 2 5 3 5 ペレット (53.54% (w/w))	1 8 5 2. 9	
S u r e l e a s e (登録商標) E - 7 - 1 9 0 4 0 ^{a, b}	7 4 1. 2	
ヒプロメロース (米国薬局方) ^c	2 0. 6	30
タルク (米国薬局方)	4 1. 2	
洗浄用滅菌水 (米国薬局方) ^d	1 1 6 6. 7	
合計	2 1 0 0	

^a製品番号E-7-19040^bS u r e l e a s e (登録商標) C l e a r の量は、水性コーティング分散の使用を含む。^cタイプ2910^d処理中に除去した。

【0114】

即放性比較用製剤 (バッチB11016A) を生成するために、ビロキサジン s I R 2 5 3 5 ペレットを150mg のビロキサジン塩基の用量強度でサイズ0の白色不透明硬ゼラチンカプセルに封入した。ビロキサジンER-F1カプセル (バッチB11030A) を生成するために、ビロキサジンER-F2ペレットおよびビロキサジンER-F3ペレットを、150mg のビロキサジン塩基の用量強度でサイズ0の白色不透明硬ゼラチンカプセルに封入した。ビロキサジンER-F2カプセル (バッチB11028A) を生成するために、ビロキサジンER-Fペレットを150mg のビロキサジン塩基の用量強度でサイズ0の白色不透明硬ゼラチンカプセルに封入した。ビロキサジンER-F3カプセル (バッチB11026A) を生成するために、ビロキサジンER-Sペレットを150mg のビ

ロキサジン塩基の用量強度でサイズ 0 の白色不透明硬ゼラチンカプセルに封入した。封入した製剤を、pH 6.8 における薬物放出について評価した（図 14）。

【0115】

3種類の徐放性ビロキサジンカプセル製剤 ER-1、ER-2 および ER-3 ならびに即放性カプセル製剤の薬物動態プロファイルを、健常な成人ボランティアにおける単回用量（150mg のビロキサジン塩基）、4回の治療、4回のシーケンス、クロスオーバー研究で試験した。21人の対象は全て4つの治療群を完了した。この研究からの平均PKプロファイルを図 15 に提供する。

【0116】

実施例 15

10

徐放性製剤の薬物動態分析

実施例 14 の平均血漿プロファイルについて WinNonlin プロフェッショナルバージョン 5.3 (WinNonlin (登録商標) 著作権 1998-2009、ライボス L.P.) を用いたノンコンパートメント薬物動態解析を行い、ビロキサジン塩基投与量 150mg の即放性カプセル製剤で達成されるパーセントバイオアベイラビリティーに対する、ビロキサジン塩基投与量 150mg の 3種類の徐放性製剤（ER-1、ER-2 および ER-3）のパーセントバイオアベイラビリティーを決定した。決定された相対的パーセントバイオアベイラビリティー値は、ER-1 について 78% で、ER-2 について 68%、および ER-3 について 57% であった。3種類の徐放性製剤の相対的バイオアベイラビリティー値は驚くほど低かった。相対的バイオアベイラビリティー値の傾向は、ビロキサジンの吸収が胃腸管の遠位領域において減少することを示唆し、また異なるプロファイルを有するいくつかの成分を含む複合製剤がバイオアベイラビリティーを最大限にするのに有利であり得ることを示唆している。

20

【0117】

実施例 16

R - 製剤および S - 製剤の血漿プロファイル

実施例 14 の徐放性製剤 ER-2 および IR カプセル製剤について得られた血漿試料を、R - ビロキサジンおよび S - ビロキサジンを分離できる生物学的分析方法を用いて評価した。IR カプセル製剤の個々の異性体についての平均血漿プロファイルを図 16 に提供し、ER-2 の個々の異性体についての平均血漿プロファイルを図 17 に示す。S 異性体に対する R 異性体の比は、実際の製剤中ならびに製剤を製造するのに用いた薬物物質ロット中で 50 : 50 であると決定された。驚くべきことに、平均血漿プロファイルの S 異性体に対する R 異性体の比は IR カプセル製剤（70 : 30）と ER-2（60 : 40）とで異なっていた。この知見は、R および S 異性体が IR および ER 製剤から異なって代謝されることを示唆しており、また異性体のうちの一方の優先的な代謝は、戦略的に開発された製剤を介して誘導され得ることを示唆している。

30

【0118】

実施例 17

定常状態のビロキサジン全身インビオ曝露のインシリコモデリング（ER-1、ER-2 および ER-3）

40

GastroPlus (商標) (著作権 2001~2010 Simulations Plus Inc.) ならびに実施例 14 の平均薬物放出および血漿中濃度プロファイルを用いてインシリコモデリングを行い、即放性製剤投与計画のプロファイルと類似した定常状態のビロキサジン全身インビオ曝露を呈する徐放性製剤のコンセプトについてシミュレートした血漿中濃度プロファイルを開発した。使用した全ての製剤の用量はビロキサジン塩基であった。

【0119】

(a) 図 18 は、8 時間ごとに (TID) 投与した即放性ビロキサジン剤形 50mg についてシミュレートした定常状態の血漿プロファイルと、1日1回 (qd) 投与の 2つの徐放性ビロキサジン製剤組成物のプロファイルとの比較を示す。第 1 の徐放性組成物は 2

50

50 mg の E R - 3 ペレットを含み、第2の徐放性組成物は 30 mg の I R ペレットおよび 200 mg の E R - 3 ペレットを含む。24時間の投与サイクルについてシミュレートしたプロファイルの薬物動態分析 (A U C _{t a u}) により、250 mg の E R - 3 ペレットの徐放性組成物の全身インビオ曝露は、この特定の I R 投与計画で達成される全身曝露の 86 % であり、30 mg の I R ペレットおよび 200 mg の E R - 3 ペレット組成物の全身インビオ曝露は 89 % と推定された。

【0120】

(b) 図 19 は、1回目の投与が午前 8 時で 2 回目の投与が 8 時間後 (午後 4 時) である 1 日 2 回 (B I D) 投与の即放性ビロキサジン剤形 75 mg についてシミュレートした定常状態血漿プロファイルと、1 日 1 回 (q d) 投与の 2 つの徐放性ビロキサジン製剤組成物のプロファイルとの比較を示す。第1の徐放性組成物は 180 mg の E R - 1 ペレットを含み、第2の徐放性組成物は 30 mg の I R ペレットおよび 150 mg の E R - 1 ペレットを含む。24時間の投与サイクルについてシミュレートしたプロファイルの薬物動態分析 (A U C _{t a u}) により、180 mg の E R - 1 ペレットの徐放性組成物の全身インビオ曝露は、この I R 投与計画で達成される全身曝露の 93 % であり、30 mg の I R ペレットおよび 150 mg の E R - 1 ペレット組成物の全身インビオ曝露は 98 % と推定された。図 20 は同じ徐放性組成物を示すが、1回目の投与が午前 6 時で 2 回目の投与が午後 4 時 (10 時間後) である I R の B I D 投与計画との比較である。第1の徐放性組成物は 180 mg の E R - 1 ペレットを含み、第2の徐放性組成物は 30 mg の I R ペレットおよび 150 mg の E R - 1 ペレットを含む。

10

20

【0121】

(c) 図 21 は、1回目の投与が午前 8 時で 2 回目の投与が 8 時間後 (午後 4 時) である 1 日 2 回 (B I D) 投与の即放性ビロキサジン剤形 75 mg についてシミュレートした定常状態血漿プロファイルと、1 日 1 回 (q d) 投与の 2 つの徐放性ビロキサジン製剤組成物のプロファイルとの比較を示す。第1の徐放性組成物は 90 mg の E R - 1 ペレットおよび 90 mg の E R - 2 ペレットを含む。第2の徐放性組成物は 20 mg の I R ペレット、90 mg の E R - 1 ペレットおよび 90 mg の E R - 2 ペレットを含む。24時間の投与サイクルについてシミュレートしたプロファイルの薬物動態分析 (A U C _{t a u}) により、90 mg の E R - 1 ペレットおよび 90 mg の E R - 2 ペレットの徐放性組成物の全身インビオ曝露は、この I R 投与計画で達成される全身曝露の 85 % であり、20 mg の即放性、90 mg の E R - 1 ペレットおよび 90 mg の E R - 2 ペレット組成物の全身インビオ曝露は 98 % と推定された。

30

【0122】

実施例 18

E R カプセル組成物の定常状態のビロキサジン全身インビオ曝露のインシリコモデリング

G a s t r o P l u s (商標) (著作権 2001 ~ 2010 S i m u l a t i o n s P l u s I n c .) を用いてインシリコモデリングを行い、3 つのペレット徐放性カプセル組成物のコンセプトについてシミュレートした血漿中濃度プロファイルを開発した。使用した全ての製剤の用量はビロキサジン塩基であった。

40

【0123】

図 22 は、8 時間毎に投与 (T I D) される 50 mg の即放性ビロキサジン剤形についてシミュレートした定常状態の血漿プロファイルと、1 日 1 回投与の徐放性ビロキサジン製剤組成物のプロファイルとの比較を示す。E R 組成物は 25 mg の I R ペレット、75 mg の D R 2 - E R - 1 (仮定上の E R 1 ペレットの遅延放出組成物) および 90 mg の E R - 2 ペレットを含む。24時間の投与サイクルについてシミュレートしたプロファイルの薬物動態分析 (A U C _{t a u}) により、この徐放性組成物の全身インビオ曝露は、この I R 投与計画で達成される全身曝露の 88 % であると推定された。

【0124】

実施例 19

50

胃滞留性徐放 (G R - E R) 錠の製剤のインシリコモデリング

G a s t r o P l u s (商標) (著作権 2 0 0 1 ~ 2 0 1 0 S i m u l a t i o n s P l u s I n c .) を用いてインシリコモデリングを行い、仮定上の胃滞留性徐放 (G R - E R) 錠の製剤のコンセプトについてシミュレートした血漿中濃度プロファイルを開発した。使用した全ての製剤の用量はビロキサジン塩基であった。

【0125】

G R - E R 錠剤 (用量強度 1 5 0 m g) は、摂取後 4 時間まで胃の中で保持されるように設計されており、その後、残りの剤形および全ての未溶解の薬物は十二指腸に放出されて、胃腸管を通過する。G R - E R 錠剤に使用されるインビトロ溶解プロファイルは、約 1 0 時間以内に剤形に含まれる薬物用量の 8 0 % を放出する。

10

【0126】

図 2 3 は、8 時間毎に投与 (T I D) される 5 0 m g の即放性ビロキサジン剤形についてシミュレートした定常状態の血漿プロファイルと、1 日 1 回投与の G R - E R 錠剤組成物のプロファイルとの比較を示す。2 4 時間の投与サイクルについてシミュレートしたプロファイルの薬物動態分析 (A U C _{t a u}) により、この G R - E R 錠剤組成物の全身インビオ曝露は、この I R 投与計画で達成される全身曝露の 9 8 % であると推定された。

【0127】

実施例 2 0

徐放性ペレットを含むビロキサジンカプセル

実施例 1 4 のビロキサジン E R - F ペレット (表 1 3) は、3 0 0 m g のビロキサジン用量強度カプセルを生成するためにサイズ 0 0 カプセルに充填するか、または 4 0 0 m g のビロキサジン用量強度カプセル (ビロキサジン塩基としてビロキサジン用量) を生成するにサイズ 0 0 0 カプセルに充填することができる。

20

【0128】

実施例 2 1

追加のマトリックス錠の製剤

最終錠剤ブレンド P D 0 3 4 8 - 0 7 5 (表 1 6) を、5 0 m g の用量強度の錠剤 (ビロキサジン塩基としての用量) に圧縮した。錠剤を、平均ビロキサジン含量量 (n = 2) ならびに pH 1 . 1 および pH 6 . 8 における薬物放出試験について評価した。平均含有量値は 9 9 . 2 % のラベルクレームであった。p H 1 . 1 および p H 6 . 8 における薬物放出プロファイルは、t _{8 0} 値が約 8 時間であることを示した。

30

【0129】

【表 1 6】

表 1 6 製剤 P D 0 3 4 8 - 0 7 5

圧縮錠 ^a	使用量 (% w/w)
ビロキサジン塩酸塩	2 8 . 8 4
METHOCEL (商標) K 1 5 M プレミアム C R	2 9 . 9 9
POLYOX (商標) W S R 3 0 3	1 9 . 9 9
A v i c e l (登録商標) P H 1 0 1	1 4 . 1 4
METHOCEL E 5 プレミアム L V	3 . 0 0
タルク (米国薬局方)	3 . 0 4
ステアリン酸マグネシウム (国民医薬品集)	1 . 0 0
合計	1 0 0

40

^a 薬物負荷 2 9 % (w/w) ビロキサジン塩酸塩

【0130】

表 1 6 の製剤は、薬物放出プロファイル t _{8 0} 値が 8 時間超に延長するよう、表 1 7 に記載のように変更できる。

50

【0131】

【表17】

表17 製剤PD0348-075

圧縮錠 ^a	使用量 (%w/w)
ビロキサジン塩酸塩	25.00
METHOCEL (商標) K100MプレミアムCR	35.00
POLYOX (商標) WSR303	30.00
Avicel (登録商標) PH101	5.00
METHOCEL E5 プレミアムLV	3.00
タルク (米国薬局方)	1.00
ステアリン酸マグネシウム (国民医薬品集)	1.00
合計	100

^a 薬物負荷25% (w/w) ビロキサジン塩酸塩

【0132】

実施例24

高薬物負荷徐放性ペレット製剤

より高い薬物負荷徐放性ペレット製剤は、実施例5の表6に記載の造粒により生成した即放性ペレット製剤をSurelease (登録商標) E-7-19010で5% (w/w)までコーティングすることにより生成できる。得られたペレット剤形は、71% (w/w)のビロキサジン塩酸塩薬物負荷を有するであろう。

【0133】

実施例25

徐放性ペレット製剤

5%重量増加までOpadry (登録商標) II White (33G28523)でシールコートされた即放性ペレットを、その後ポビドン (米国薬局方)を含有するEUDRAGIT (登録商標) NE 30 D (EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D固体:ポビドン (米国薬局方)固体の比が9:1)で10% (w/w)重量増加までコーティングして、 t_{∞} 値が3時間~4時間を示す徐放性ペレット製剤を生成した (図24)。

【0134】

実施例26

ADHDの成人におけるビロキサジンの有効性を評価するための臨床研究

無作為化二重盲検、多施設、プラセボ対照臨床試験を実施し、ADHDの成人におけるビロキサジンの有効性を評価した。5週間の治療段階中、ビロキサジン塩基の総1日量が300mgとなるよう、対象に2つの50mgビロキサジンカプセル (実施例13の製剤、表9)をTID投与した。300mg/日の用量を許容できない対象には、治療段階の任意の時点で、ビロキサジン塩基の総1日量が150mgとなるよう1カプセルTIDに用量を減少させた。試験を完了する対象は試験のPK部分に登録する選択権を有しており、その際次の投与日の最初の用量である50mgのビロキサジン (4人の対象)または100mgのビロキサジン (14人の対象)いずれかの投与前および投与後の血漿試料を最後の来院時に各対象から得た。血漿試料は、投与後6時間までに採取した。

【0135】

本試験の結果は、総一日用量150mgと300mgのいずれにおいても達した定常状態のビロキサジン血漿レベルが臨床効果を実証したことを示した。最後の来院時に50mgのビロキサジンを投与される4人の対象について観察された平均血漿中濃度は、6時間のサンプリング期間にわたって0.5μg/mL~1.6μg/mLの範囲であった。最後の来院時に100mgのビロキサジンを投与される14人の対象について観察された平

均血漿中濃度は、6時間のサンプリング期間にわたって0.5 µg/mL ~ 2.1 µg/mLの範囲であった。

【0136】

実施例27

押し出し / 球形化ペレットを調製するためのビロキサジン造粒製剤

造粒製剤(表18)を、実施例5の製剤PD348-099に使用したプロセスと同様のプロセスを用いて調製した。その後、造粒を、押し出しおよび球形化によりペレットロットPD0385-010に加工した。Opadry(登録商標)II White(33G28523)のシールコートを、GPG-1のウルスター法を使用してペレットに適用した。9:1の比で細孔形成剤のMETHOCEL(商標)E5プレミアムLVを含むSurelease(登録商標)E-7-19010のXRコーティングシステムをGPG-1のウルスター法を使用して適用することにより、シールコートされたペレットロットPD0385-030を徐放性ペレット(ロットPD0385-033)に加工した。

【0137】

【表18】

表18 造粒製剤PD0385-010

成分	使用量 (% w/w)
ビロキサジン塩酸塩	71.30
Avicel(登録商標)PH101	14.30
リン酸二カルシウム二水和物(米国薬局方)	9.60
METHOCEL(商標)E5 プレミアムLV	1.40
ポビドン(米国薬局方)(K値30)	1.00
タルク(米国薬局方)	2.40
合計	100

【0138】

実施例28

薬物レイヤリングによるビロキサジンの多粒子 - 低力価ペレット

ビロキサジンの多粒子ペレットを、薬物レイヤリング技術を用いて調製した。薬物レイヤリング分散製剤(表19)を、最初にプロペラミキサーを用いて、METHOCEL(商標)E5プレミアムLV 2.18gを水1436.92gに溶解することにより調製した。次いで、ビロキサジン塩酸塩(311.53g)をMETHOCEL(商標)E5プレミアムLV溶液に加え、約1時間混合した。

【0139】

【表19】

表19 薬物分散製剤PD0387-085

成分	使用量 (% w/w)
ビロキサジン塩酸塩	17.43
METHOCEL(商標)E5 プレミアムLV	2.18
水	80.39
合計	100

【0140】

混合後、分散液を80メッシュの篩を通して篩にかけ、次いで、GPG-1のウルスター法を用いて、分散液を球状糖(30/35メッシュ)1000gに適用し、薬物レイヤードペレットロットPD0387-085を生成した。完成した薬物レイヤードペレッ

10

20

30

40

50

トロットは、20% (w/w) の薬物含量値を有していた。次いで、この薬物レイヤードペレットロットを、G P C G - 1 のウルスター法を用いて 5% (w/w) のコーティングレベルまで Opadry (登録商標) II White (33G28523) でシールコートし、18.7% (w/w) の薬物含有量値を得た。9:1 の比で細孔形成剤の M E T H O C E L (商標) E 5 プレミアム L V を含む Surelease (登録商標) E - 7 - 19010 の X R コーティングシステムを G P C G - 1 のウルスター法を用いて 14% (w/w) のレベルまで適用することにより、シールコートされたペレットロット (P D 0 387 - 094) を徐放性ペレットロット P D 0 387 - 096 に加工した。この徐放性ペレットを、48 時間 70 で、オープンで硬化させた。この徐放性ペレットロットの薬物含有量値は 16% (w/w) と決定された。また、この徐放性ペレットロットを薬物放出について評価した (図 25)。薬物放出プロファイルは、0 時間 ~ 6 時間にわたりほとんど 0 次放出であり、 t_{80} 値は 6 時間であった。

【0141】

実施例 29

薬物レイヤリングによるビロキサジンの多粒子 - 高力価ペレット

薬物レイヤードペレットロット P D 0 387 - 113 を、G P C G - 1 のウルスター法を使用して、表 19 に記載の薬物分散製剤を 41% (w/w) の薬物含量値まで 30/35 メッシュの球状糖上に薬物レイヤリングすることにより生成した。次いで、この薬物レイヤードペレットロットを、G P C G - 1 のウルスター法を用いて 5% (w/w) のコーティングレベルまで Opadry (登録商標) II White (33G28523) でシールコートし、39% (w/w) の薬物含有量値を得た。9:1 の比で細孔形成剤の M E T H O C E L (商標) E 5 プレミアム L V を含む Surelease (登録商標) E - 7 - 19010 の X R コーティングシステムを G P C G - 1 のウルスター法を用いて 16% (w/w) のレベルまで適用することにより、シールコートされたペレットロット (P D 0 387 - 117) を徐放性ペレットロット P D 0 387 - 119 に加工した。この徐放性ペレットを 48 時間 60 にてオープンで硬化させ、薬物含有量値および薬物放出プロファイルを決定した。薬物含有量値は 33% (w/w) と決定された。薬物放出プロファイル (図 26) は 24 時間の t_{80} 値を示した。

【0142】

上記は特定の好ましい実施形態について言及しているが、本発明はそのように限定されないことが理解されるであろう。開示した実施形態に対して様々な改良がなされ、そのような改良は本発明の範囲内であると意図されることは、当業者なら思い浮かぶであろう。

【0143】

本明細書で引用した刊行物、特許出願および特許の全ては、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0144】

好ましい実施形態

1. ビロキサジンまたはその薬学的に許容される塩を含む製剤であって、前記製剤が徐放性成分および遅延放出成分のうちの少なくとも 1 つを含み、前記遅延放出成分が腸溶性化合物を含む製剤。

2. 徐放性成分を含み、前記徐放性成分がビロキサジン、放出速度制御化合物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、項目 1 に記載の製剤。

3. 放出速度制御化合物が親水性化合物または疎水性化合物である、項目 2 に記載の製剤。

4. 親水性化合物が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、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、アカシア、アクリル酸誘導体、アルギン酸、その塩およびその誘導体、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、カラギーナン、カルボキシメチルセルロース、トラガカント、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目 3 に記載の製剤。

5. 疎水性化合物がエチルセルロース、酢酸セルロース、セルロースアセテートブチレ

10

20

30

40

50

ート、ワックス、水素化植物油、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、P E G グリセリルエステル、ポリ(エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート)、エチルアクリレートメチルメタクリレート共重合体、ポリ(エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)、ポリ酢酸ビニル、セルロースアセテートプロピオネート、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目3に記載の製剤。

6. 5 % (w / w) ~ 6 5 % (w / w) の放出速度制御化合物を含む、項目2に記載の製剤。

7. マトリックスコアを含み、マトリックスコアがビロキサジンおよび放出速度制御化合物の混合物を含む、項目2に記載の製剤。 10

8. ビロキサジンを含むコアおよびコア上に放出速度制御化合物のコーティングを含む、項目2に記載の製剤。

9. ビロキサジンを含むコアおよびコア上に腸溶性化合物のコーティングを含む、項目7に記載の製剤。

10. 前記遅放出成分が、ビロキサジンを含むコアおよび腸溶性化合物を含む遅延放出コーティングを含む、項目1に記載の製剤。

11. 腸溶性化合物を含む遅延放出コーティングをさらに含む、項目8に記載の製剤。

12. 即放性成分、徐放性成分および腸溶性化合物を含む遅延放出成分から選択される少なくとも1つの追加のビロキサジン含有成分をさらに含む、項目1に記載の製剤。

13. 各成分が層の形態である、項目12に記載の製剤。 20

14. 各成分が複数の粒子の形態である、項目12に記載の製剤。

15. 遅延放出成分がビロキサジンを含む少なくとも1つのコアおよびコア(複数可)上に腸溶性化合物のコーティングを含む、項目1に記載の製剤。

16. 徐放性成分、即放性成分および遅延放出成分を含む、項目12に記載の製剤。

17. 腸溶性化合物がポリ(メチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コ-メタクリル酸)、ポリ(メタクリル酸-コ-メチルメタクリレート)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼインからなる群から選択される、項目10に記載の製剤。

18. 5 % (w / w) ~ 4 0 % (w / w) の腸溶性化合物を含む、項目10に記載の製剤。 30

19. 1日1回投与のための項目1に記載の製剤。

20. 1日2回投与のための項目1に記載の製剤。

21. 1 0 m g ~ 8 0 0 m g のビロキサジンを含む、項目1に記載の製剤。

22. ビロキサジン塩酸塩を含む、項目1に記載の製剤。

23. 製剤が2 5 % (w / w) ~ 7 5 % (w / w) のビロキサジンを含む、項目1に記載の製剤。

24. B I D またはT I D の即放性製剤として投与される同量のビロキサジンと比較して、少なくとも1つの望ましくない副作用のレベルの減少を有する、項目1に記載の製剤。 40

25. 望ましくない副作用が胃腸の副作用および神経学的副作用から選択される、項目24に記載の製剤。

26. 望ましくない胃腸の副作用が消化不良、吐き気および嘔吐を含む、項目25に記載の製剤。

27. 望ましくない神経学的副作用が睡眠障害を含む、項目24に記載の製剤。

28. 睡眠障害が不眠症および/または異常な夢から選択される、項目27に記載の製剤。

29. 製剤が、最小治療有効濃度よりも高く、T I D またはB I D のI R 製剤としてのビロキサジンの投与によって生じる最大血漿中濃度に対して5 0 % ~ 1 2 5 % の範囲内にあるビロキサジンの最大定常状態血漿中濃度($C_{m a x}$)を提供する、項目1に記載の製剤。 50

剤。

3 0 . 製剤が、T I D または B I D の即放性製剤として投与されるビロキサジンと比較して 8 0 % ~ 1 2 5 % の範囲内にある、2 4 時間の投薬間隔についての相対定常状態ビロキサジン血漿中濃度 - 時間プロファイル下面積 (A U C _{t a u}) を提供する、項目 1 に記載の製剤。

3 1 . 錠剤、カプセル剤、ビーズ、顆粒剤、散剤、カプレット剤、トローチ剤、サシェ、カシェ、ポーチ、ガム、スプリンクル、液剤および懸濁剤から選択される剤形中の項目 1 に記載の製剤。

3 2 . 少なくとも 2 つの徐放性成分を含み、各徐放性成分が独自の放出速度を有する、項目 1 に記載の製剤。

3 3 . その必要のある哺乳動物対象における C N S 障害を治療する方法であって、徐放性成分および遅延放出成分のうちの少なくとも 1 つを含む製剤を対象に投与することを含み、前記遅延放出成分が腸溶性化合物を含む方法。

3 4 . C N S 障害が A D H D 、 A D H D 関連障害および大うつ病性障害から選択される、項目 3 3 に記載の方法。

3 5 . 製剤が 1 日 1 回投与される、項目 3 3 に記載の方法。

3 6 . 製剤が 1 日 2 回投与される、項目 3 3 に記載の方法。

3 7 . 投与が、B I D または T I D の即放性製剤として投与される同量のビロキサジンと比較して、少なくとも 1 つの望ましくない副作用のレベルの減少をもたらす、項目 3 3 に記載の方法。

3 8 . 望ましくない副作用が胃腸の副作用および神経学的副作用から選択される、項目 3 7 に記載の方法。

3 9 . 望ましくない胃腸の副作用が消化不良、恶心および嘔吐を含む、項目 3 8 に記載の方法。

4 0 . 望ましくない神経学的副作用が睡眠障害を含む、項目 3 8 に記載の方法。

4 1 . 睡眠障害が不眠症および / または異常な夢から選択される、項目 4 0 に記載の方法。

4 2 . 対象がヒトの子供である、項目 3 3 に記載の方法。

4 3 . 対象がヒト成人である、項目 3 3 に記載の方法。

4 4 . 製剤が 1 0 m g ~ 8 0 0 m g の 1 日用量で投与される、項目 3 3 に記載の方法。

4 5 . 投与が、最小治療有効濃度よりも高く、T I D または B I D の I R 製剤としてのビロキサジンの投与によって生じる最大血漿中濃度に対して 5 0 % ~ 1 2 5 % の範囲内にあるビロキサジンの最大定常状態血漿中濃度 (C _{m a x}) を提供する、項目 3 3 に記載の方法。

4 6 . 投与が、T I D または B I D の即放性製剤として投与されるビロキサジンと比較して 8 0 % ~ 1 2 5 % の範囲内にある、2 4 時間の投与間隔についての相対定常状態ビロキサジン血漿中濃度 - 時間プロファイル下面積 (A U C _{t a u}) を提供する、項目 3 3 に記載の方法。

4 7 . その必要のある哺乳動物対象における C N S 障害を治療する方法であって、ビロキサジンまたはその薬学的に許容される塩および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含むビロキサジンの緩和放出製剤を前記対象に投与することを含み、製剤中のビロキサジンの量が 2 5 % (w / w) ~ 7 5 % (w / w) である方法。

4 8 . 前記製剤がビロキサジン塩酸塩を含む、項目 4 7 に記載の方法。

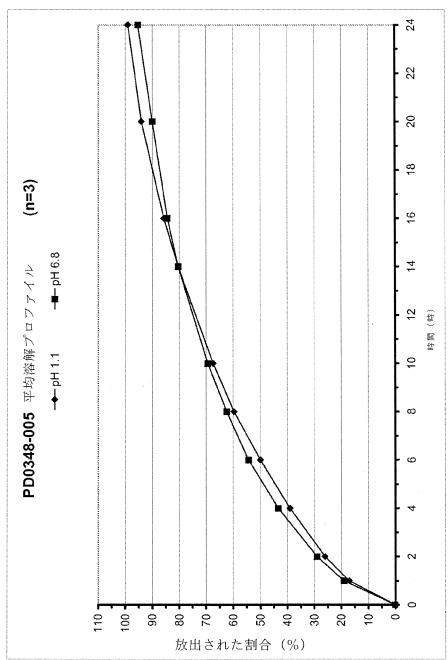
10

20

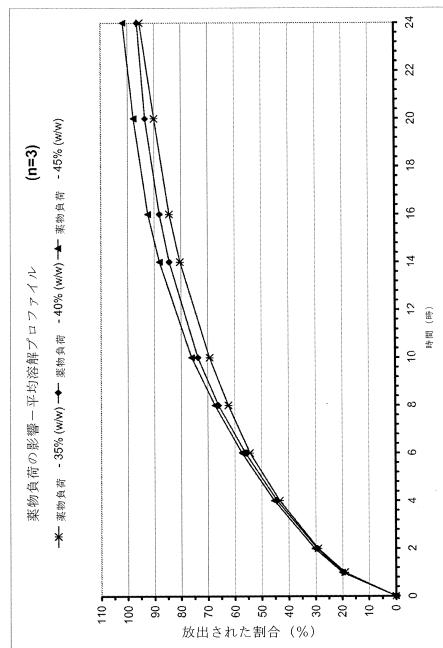
30

40

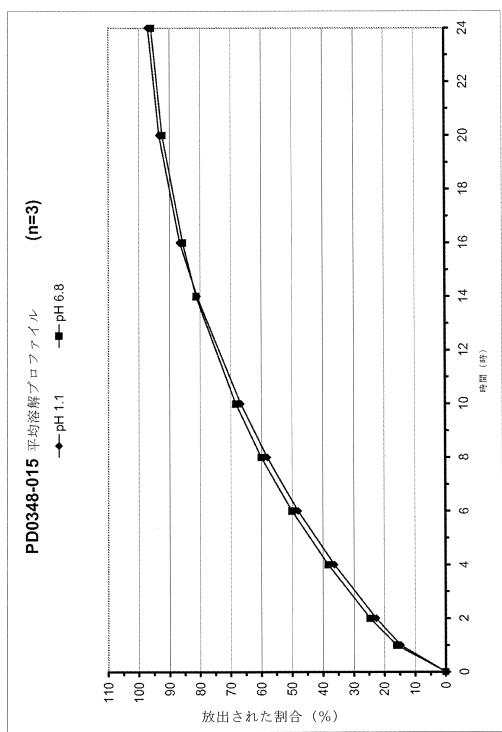
【図1】



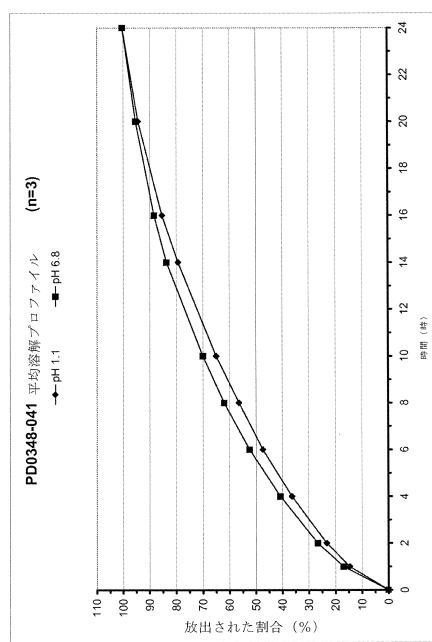
【図2】



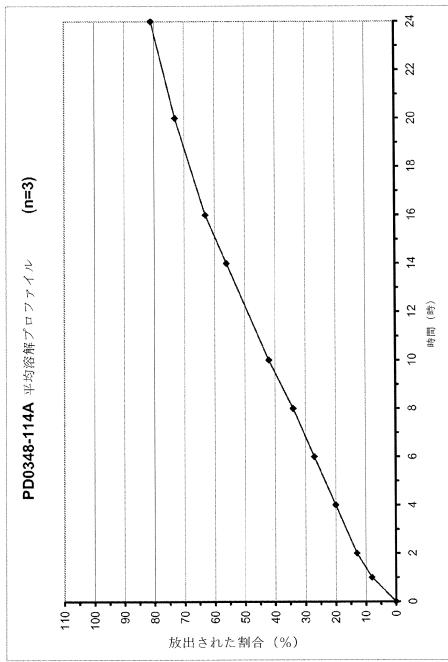
【図3】



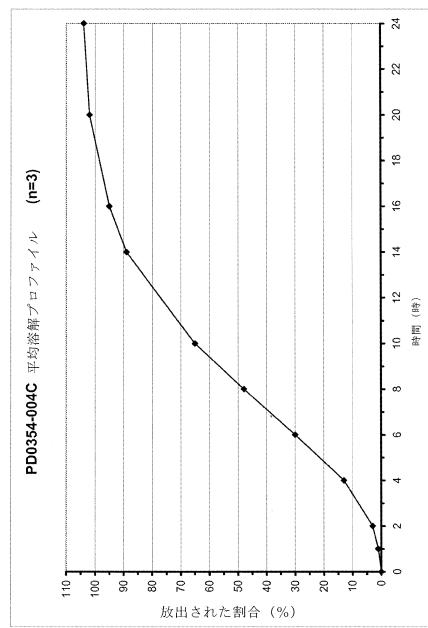
【図4】



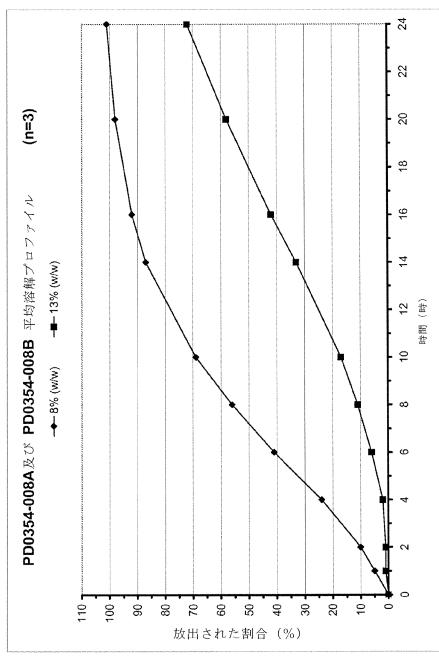
【図5】



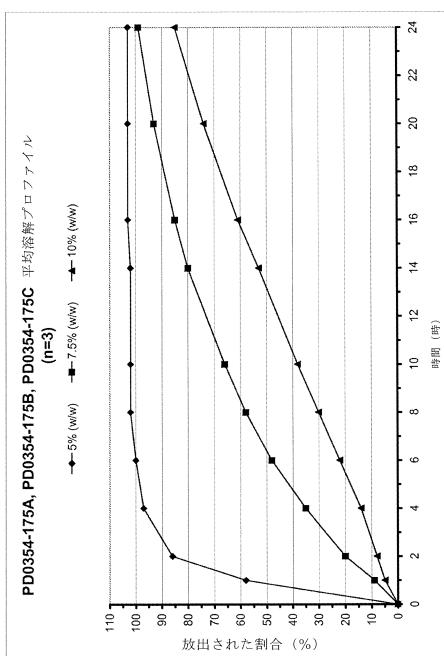
【図6】



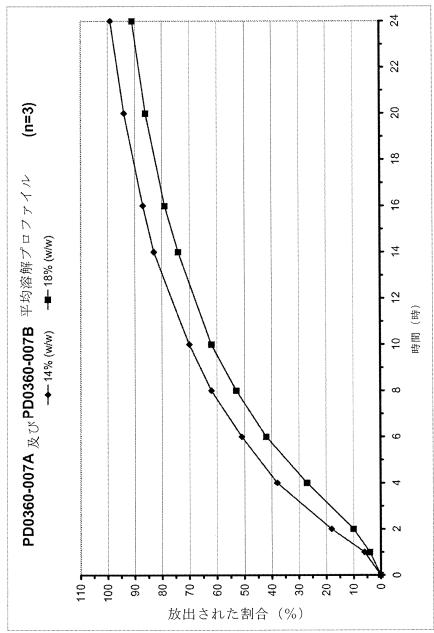
【図7】



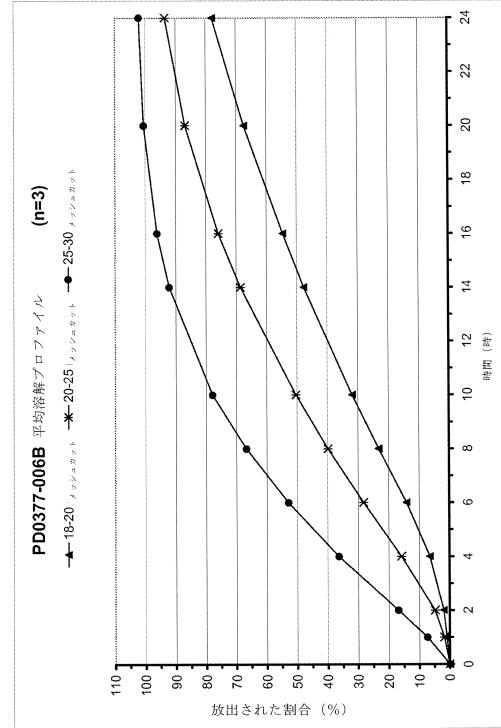
【図8】



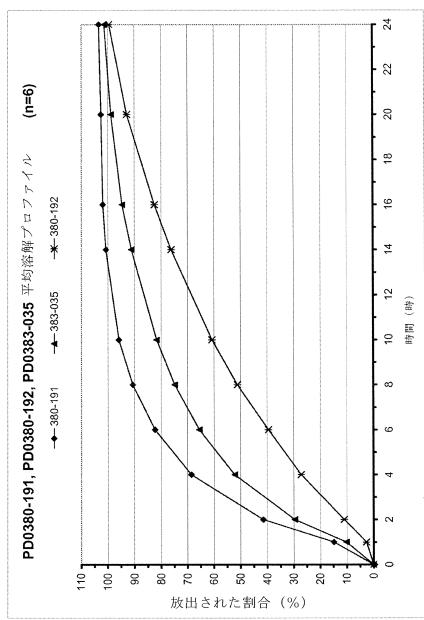
【図9】



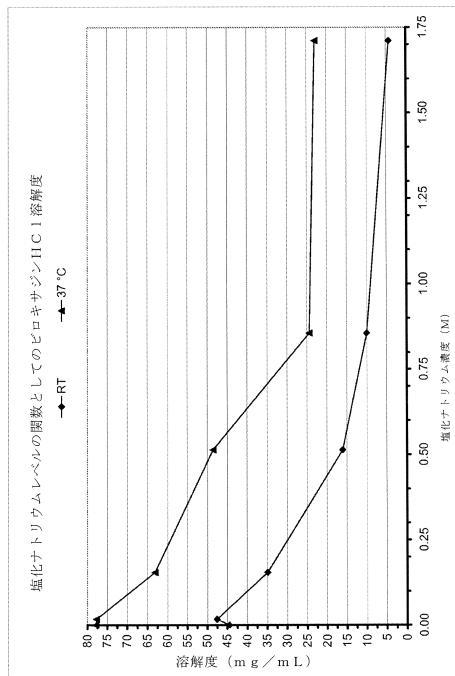
【図10】



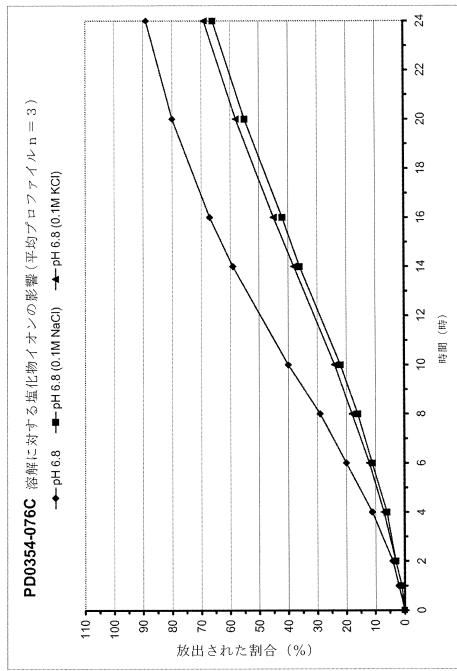
【図11】



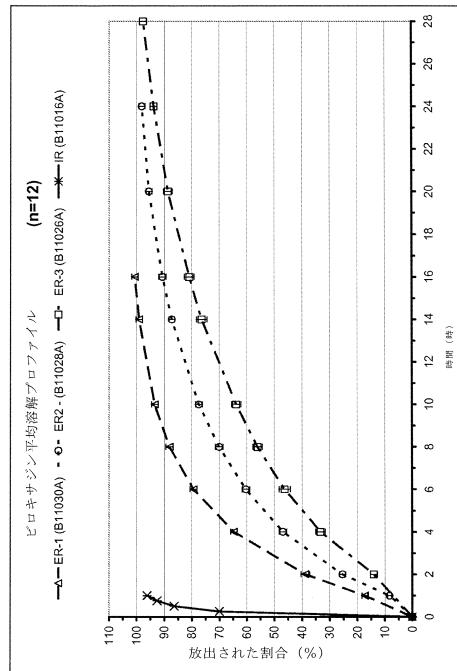
【図12】



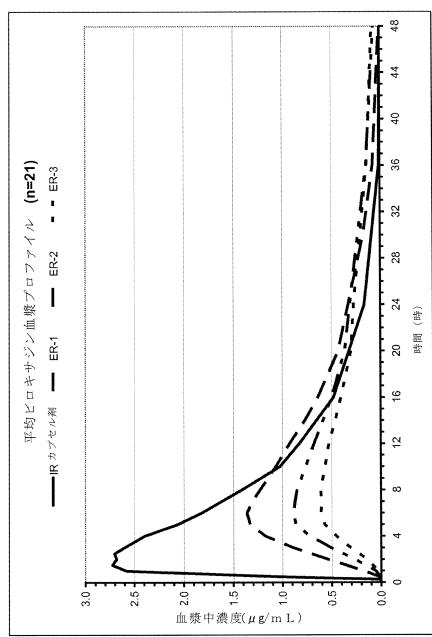
【図13】



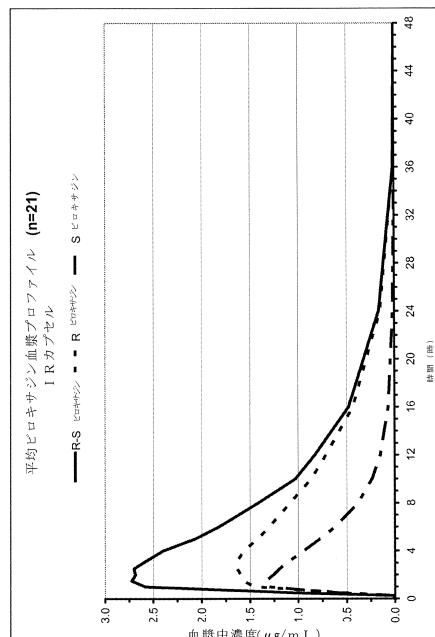
【図14】



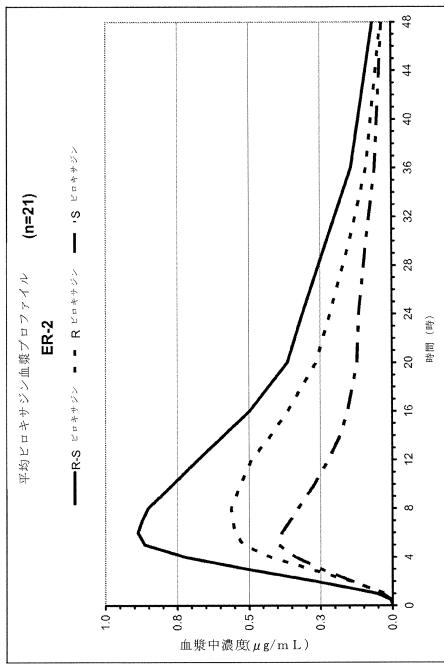
【図15】



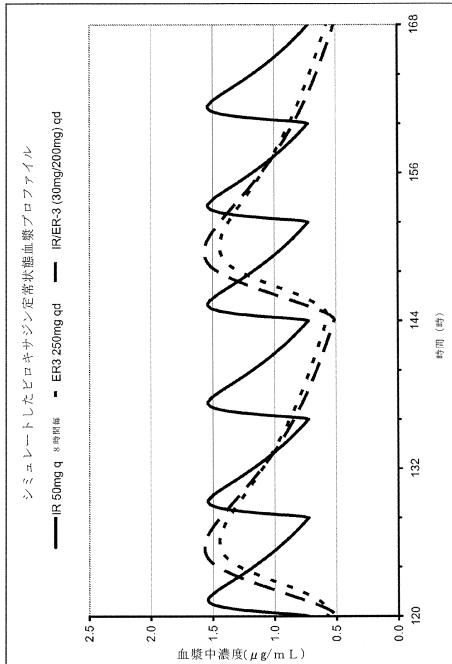
【図16】



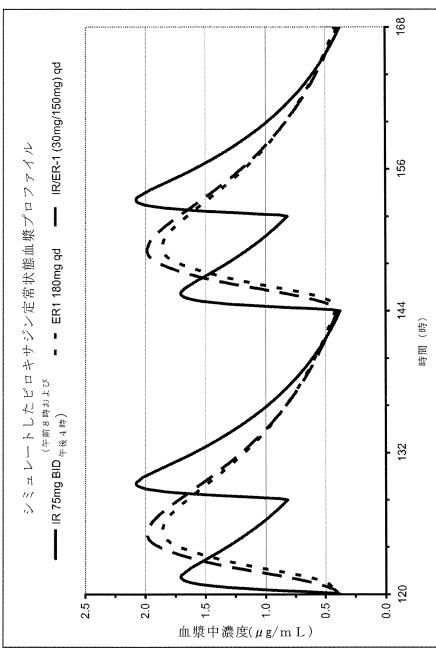
【図17】



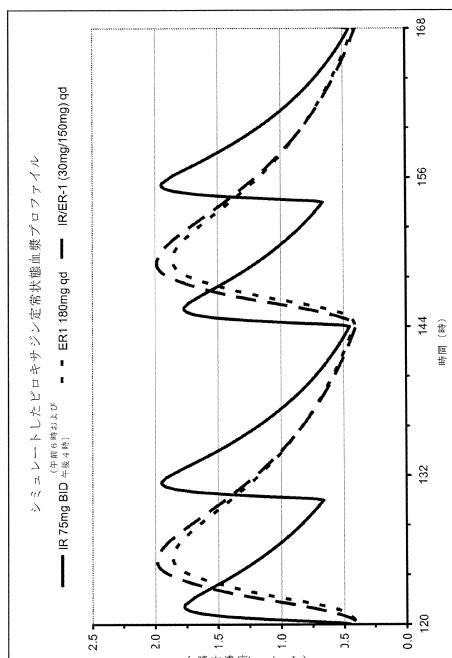
【図18】



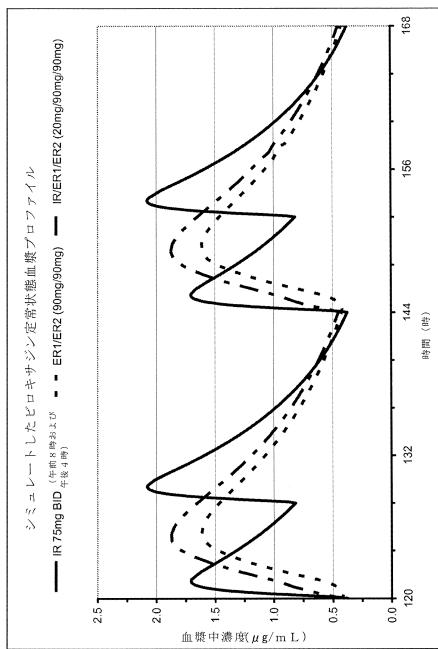
【図19】



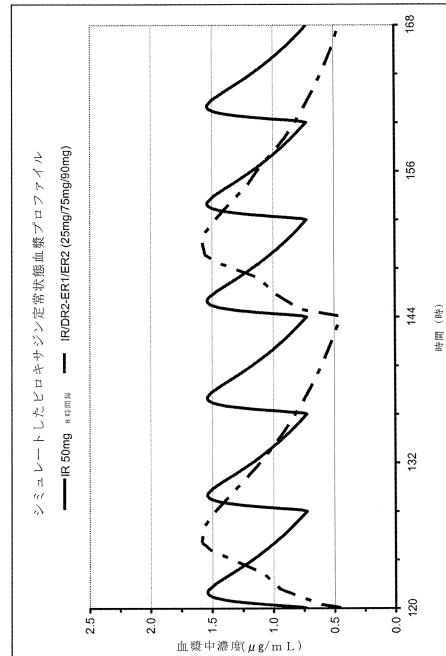
【図20】



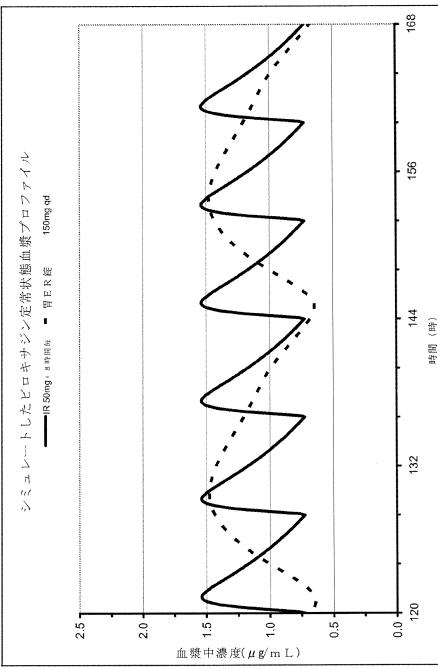
【図21】



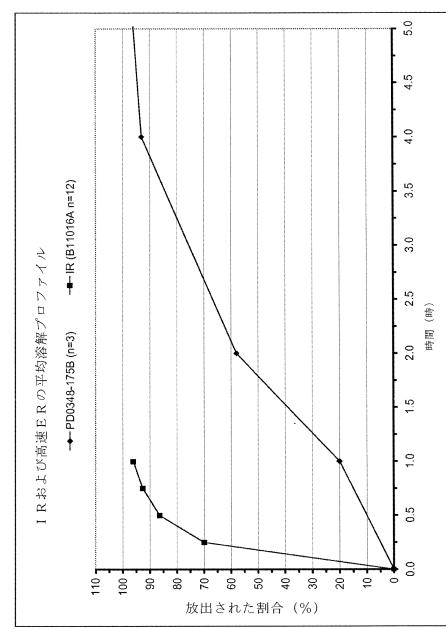
【図22】



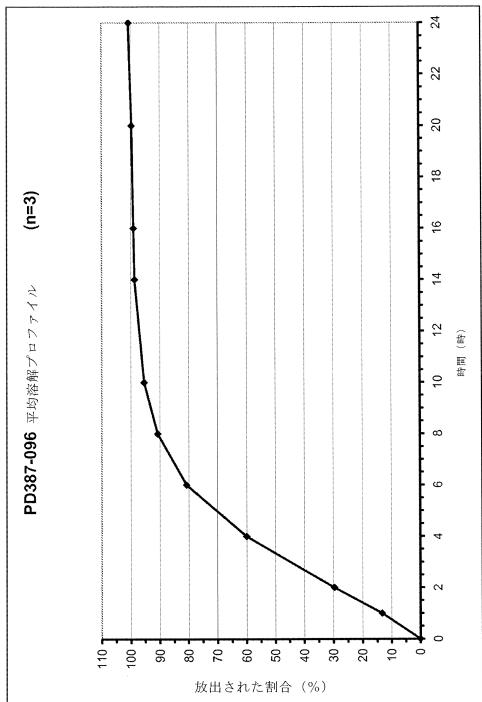
【図23】



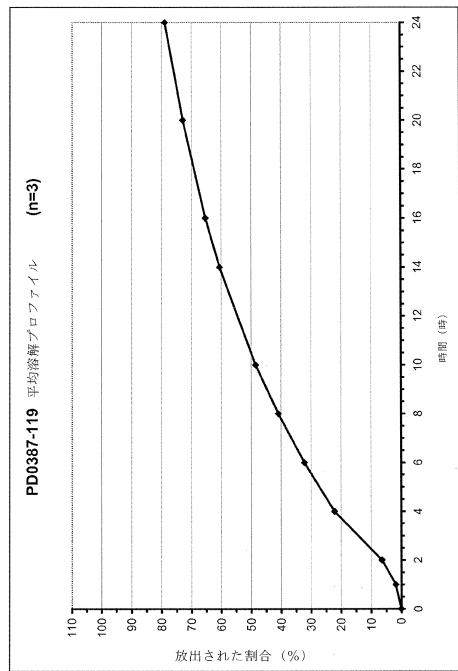
【図24】



【図25】



【図26】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 61K	9/56	(2006.01)	A 61K 9/56
A 61K	9/26	(2006.01)	A 61K 9/26
A 61K	47/38	(2006.01)	A 61K 47/38
A 61K	47/32	(2006.01)	A 61K 47/32
A 61K	47/44	(2017.01)	A 61K 47/44
A 61K	47/14	(2006.01)	A 61K 47/14
A 61K	47/10	(2006.01)	A 61K 47/10
A 61K	47/36	(2006.01)	A 61K 47/36

(72)発明者 パート, パッドマナブー ピー.

アメリカ合衆国, メリーランド州 20850, ロックビル, 2281 グレンモア テラス

(72)発明者 ファン, オースティン ピー.

アメリカ合衆国, メリーランド州 20878, エヌ. ポトマク, 14701 ローリング グリーン ウェイ

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 国際公開第2010/127120 (WO, A1)

国際公開第2011/049309 (WO, A1)

国際公開第02/087549 (WO, A1)

特表2008-507483 (JP, A)

特表2009-526021 (JP, A)

特表2005-504052 (JP, A)

国際公開第2008/157094 (WO, A1)

特表2009-536654 (JP, A)

特表2008-536929 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61K 31/5375
 A 61K 9/14
 A 61K 9/16
 A 61K 9/26
 A 61K 9/56
 A 61K 47/10
 A 61K 47/14
 A 61K 47/32
 A 61K 47/36
 A 61K 47/38
 A 61K 47/44
 A 61P 25/00
 A 61P 25/24

DWPI (Thomson Innovation)