

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-510024

(P2011-510024A)

(43) 公表日 平成23年3月31日(2011.3.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-543345 (P2010-543345)	(71) 出願人	508320712
(86) (22) 出願日	平成21年1月9日 (2009.1.9)		アルファファーム ビーティーワイ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年7月8日 (2010.7.8)		オーストラリア, クイーンズランド 4300, キャロル パーク, ガーネット ストリート 15
(86) 国際出願番号	PCT/AU2009/000028	(74) 代理人	100103816
(87) 国際公開番号	W02009/092129		弁理士 風早 信昭
(87) 国際公開日	平成21年7月30日 (2009.7.30)	(74) 代理人	100120927
(31) 優先権主張番号	2008900332		弁理士 浅野 典子
(32) 優先日	平成20年1月25日 (2008.1.25)	(72) 発明者	ムーニー, ブレット, アントニー
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		オーストラリア, クイーンズランド 4074, マウント オマニー, ベッカ - プレイス 11
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 デュロキシセチンの遅延放出医薬組成物

(57) 【要約】

デュロキシセチン又はその医薬的に許容可能な塩、及び一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤を含む医薬組成物において、デュロキシセチンが2～40 μmのD₉₀粒子サイズを有することを特徴とする。また、a)デュロキシセチン又はその医薬的に許容可能な塩、及び一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤からなるコアを準備し、b)腸溶性層を付与することを含む医薬組成物の調製方法において、デュロキシセチンが2～40 μmのD₉₀粒子サイズを有することを特徴とする。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

デュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩、及び一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤を含む医薬組成物において、デュロキセチンが $2 \sim 40 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2】

デュロキセチンがコア中に存在することを特徴とする請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

腸溶性層がコアを包囲することを特徴とする請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

デュロキセチンが約 $10 \sim 35 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

デュロキセチンが $25 \sim 35 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

デュロキセチンが塩酸塩として存在することを特徴とする請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

腸溶性層が一つ以上のポリマーコートを含み、その少なくとも一つが腸溶性コートであることを特徴とする請求項 3 ～ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

少なくとも一つの腸溶性コートが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩、メタクリル酸コポリマー A 型、メタクリル酸コポリマー B 型、メタクリル酸コポリマー C 型、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸塩琥珀酸塩、及びそれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

少なくとも一つの腸溶性コートがヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩であることを特徴とする請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

少なくとも一つの腸溶性コートがラウリル硫酸ナトリウム及び精製されたタルクをさらに含むことを特徴とする請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

少なくとも一つの腸溶性コートが可塑剤をさらに含むことを特徴とする請求項 3 ～ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

可塑剤が、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、及びフタル酸ジエチルからなる群から選択されることを特徴とする請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

コートを腸溶性層から分離する一つ以上のサブコート層をさらに含むことを特徴とする請求項 3 ～ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

組成物が仕上層をさらに含むことを特徴とする請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

サブコート層及び / 又は仕上層がヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むことを特徴とする請求項 13 又は 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

サブコート層及び / 又は仕上層が、精製されたタルク及びポリエチレングリコールのいずれか又は両方を追加的に含むことを特徴とする請求項 15 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

錠剤、ペレット、ビーズ、又はミニ錠剤からなる群から選択される単位投薬形態を含むことを特徴とする請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

カプセルのシェルの内部に含有された請求項 17 に記載の一つ以上の単位投薬形態を含むことを特徴とする遅延放出カプセル。

【請求項 19】

a) デュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩、及び一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤を含むコアと、b) 腸溶性層とを含む医薬組成物において、デュロキセチンが $2 \sim 40 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする医薬組成物。

10

【請求項 20】

コアを包囲するサブコート層をさらに含むことを特徴とする請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

腸溶性層を包囲する仕上げ層をさらに含むことを特徴とする請求項 19 又は 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

腸溶性層によって包囲された、錠剤、ペレット、ビーズ、又はミニ錠剤の形のコアを含む医薬組成物であって、前記コアが以下のものを含むことを特徴とする医薬組成物：

- a) $10 \sim 50\%$ の、 $2 \sim 40 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩；
- b) $10 \sim 45\%$ の充填剤 / 希釈剤；
- c) $0.5 \sim 20\%$ の結合剤；
- d) $0.5 \sim 10\%$ の潤滑剤；
- e) $0.5 \sim 15\%$ の崩壊剤；及び
- f) $0.1 \sim 3\%$ の流動促進剤。

20

【請求項 23】

コアが以下のものを含むことを特徴とする請求項 22 に記載の組成物：

- a) $2 \sim 40 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン HCl

67.38 mg	30
----------	----
- b) 微結晶性セルロース 101

54 mg	
-------	--
- c) クロスポビドン

6 mg	
------	--
- d) 無水コロイドシリカ

1.62 mg	
---------	--
- e) ヒプロメロース E3

6 mg	
------	--
- f) 水

qs	
----	--
- g) クロスポビドン

12 mg	
-------	--
- h) ステアリン酸マグネシウム

3 mg	
------	--

【請求項 24】

デュロキセチンが約 $10 \sim 35 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 19 ~ 23 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 25】

デュロキセチンが $25 \sim 35 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

デュロキセチンが塩酸塩として存在することを特徴とする請求項 19 ~ 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

a) デュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩、及び一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤からなるコアを準備し、b) 腸溶性層を付与することを含む医薬組成物の調製方法において、デュロキセチンが $2 \sim 40 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とす

50

る方法。

【請求項 28】

デュロキセチンが約 10 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

デュロキセチンが 25 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

腸溶性層の付与前にコアをサブコート層で包囲することをさらに含むことを特徴とする請求項 27 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 31】

腸溶性層を仕上げ層で包囲することをさらに含むことを特徴とする請求項 27 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

腸溶性層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩、及び所望により一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤を含むことを特徴とする請求項 27 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

大うつ病エピソード及び糖尿病性末梢神経障害痛からなる群から選択される障害の治療のための、2 ~ 40 μm の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩の使用。

20

【請求項 34】

デュロキセチンが 10 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 33 に記載の使用。

【請求項 35】

デュロキセチンが 25 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 34 に記載の使用。

【請求項 36】

約 2 ~ 40 μm の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩。

30

【請求項 37】

約 10 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有する、請求項 36 に記載のデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩。

【請求項 38】

約 25 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有する、請求項 36 に記載のデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩。

【請求項 39】

大うつ病エピソード及び糖尿病性末梢神経障害痛からなる群から選択される障害の治療のための医薬の製造における、約 2 ~ 40 μm の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩の使用。

40

【請求項 40】

デュロキセチンが 10 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 39 に記載の使用。

【請求項 41】

デュロキセチンが 25 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 39 に記載の使用。

【請求項 42】

大うつ病エピソード及び糖尿病性末梢神経障害痛からなる群から選択される障害の治療のための方法であって、約 2 ~ 40 μm の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩を、かかる治療を必要とする患者に投与することを含むことを

50

特徴とする方法。

【請求項 4 3】

デュロキセチンが 10 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

デュロキセチンが 25 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする請求項 4 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

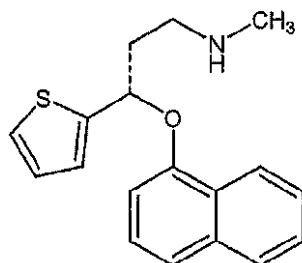
本発明は、規定された粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩を含む医薬組成物、前記組成物の製造方法、及び治療における前記組成物の用途に関する。本発明はさらに、規定された粒子サイズを有するデュロキセチン又はいかなるその医薬的に許容可能な塩に向けられている。

【背景技術】

【0002】

デュロキセチンは、(+) - N - メチル - 3 - (1 - ナフタレニルオキシ) - 3 - (2 - チエニル) プロパンアミンという化学名を有し、以下に示されるような構造 (I) を有する。デュロキセチンは、二重セロトニン及びノルエピネフリン再取込み阻害剤 (SNRI) である。デュロキセチンは、大うつ病エピソード、ストレス性尿失禁、及び糖尿病性末梢神経障害痛の治療のために Eli Lilly & Co. によって Cymbalta (登録商標) の商品名で塩酸塩として販売されている。

20



30

(I)

【0003】

デュロキセチン及びその調製方法は、米国特許第 5 0 2 3 2 6 9 号、欧州特許第 4 5 7 5 5 9 号、及び米国特許第 6 5 4 1 6 6 8 号などの文献に開示されている。

【0004】

デュロキセチンのその塩酸塩への変換は、米国特許第 5 4 9 1 2 4 3 号及び Wheeler W. J., et al., J. Label. Cpd. Radiopharm., 1995, 36, 312 に記載されている。両方の場合において、反応は、酢酸エチル中で行われる。

40

【0005】

デュロキセチンは、酸によって分解されやすい化合物の一例であり、従って、胃の酸性環境中で不安定である。典型的には、デュロキセチンは、医薬の放出を 2 ~ 3 時間遅らせてそれにより医薬を酸分解から保護するために腸溶性コートされた組成物として処方される。腸溶性コーティングは、経口摂取可能な投薬形態からの医薬の放出を阻止するために長年使用されている。組成及び/又は厚さに依存して、腸溶性コーティングは、要求される期間の間、胃酸に対して抵抗性であり、その後、腸溶性コーティングは、溶解又は崩壊

50

し始め、胃の下部又は小腸の上部での医薬の放出を可能にする。

【0006】

デュロキシセチンは、European Pharmacopoeia第6版、2007年7月16日発行、第1巻の定義によれば、水にわずかに可溶である。このような化合物は極めてしばしば、水への溶解速度、及び結果として化合物の効果的な生物利用性を増大させるために微粉化されて粒子サイズが減少される。実際、微粉化は、化合物の溶解速度及び生物利用性を増大させるために当業者が利用可能な最も簡単で最も一般的な技術である。水に溶解するか又は溶解速度を増大させるために微粉化された活性成分は、制御放出組成物中に処方された場合、「用量ダンピング」として知られる現象に影響を受けやすい。即ち、活性成分の放出は、一定時間遅延されるが、いったん活性成分が放出され始めると、その放出速度は極めて高い。もしデュロキシセチンのような酸によって分解されやすい化合物の「用量ダンピング」が胃で生じると、生成物の効果は著しく損なわれることになる。デュロキシセチンが微粉化された寸法の粒子サイズを有する場合、用量ダンピング現象は悪化される可能性がある。微粉化は、所望の組成物中の活性成分の流動速度や分散を改良するなどの化合物の加工性を改良するためにも使用される一般的な技術である。

10

【0007】

米国特許第5508276号は、以下のものを含む腸溶性デュロキシセチンペレットに関する：

- a) デュロキシセチン及び医薬的に許容可能な賦型剤からなるコア；
- b) 任意の分離層；
- c) ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸塩琥珀酸塩（HPMCAS）及び医薬的に許容可能な賦型剤を含む腸溶性層；及び
- d) 任意の仕上げ層。

20

【0008】

さらに上記米国特許では、デュロキシセチンは多くの腸溶性コーティングと反応して、ゆっくりと溶解／腐食するか又は不溶性ですらあるコーティングを形成することが見出されている。この予期せぬ交差反応性のため、ペレット形態での処方は、不利な医薬放出プロフィール及び低い生物利用性を有することが見出されている。

【0009】

交差反応性のこの問題は、デュロキシセチンが例えば60 µm未満の微粉化された粒子サイズを有し、従って増大された有効表面積を有する場合に悪化されるかもしれない。さらに、酸性環境中でのデュロキシセチンの放出を可能にしない高レベルの医薬を含む腸溶性処方を調製することは特に困難であり、従って、望ましい投与方法とは反対に、医薬が胃の中で放出されてしまう可能性又は蓋然性が作り出されることが見出されている。

30

【0010】

従って、従来技術に関連する問題、特にデュロキシセチンのような酸によって分解されやすい化合物の用量ダンピング及び前記化合物の腸溶性コート又は他の医薬的に許容可能な賦型剤との交差反応性の問題を克服しながらも、改良された加工性及び増大された生物利用性のような、活性成分を微粉化する利点を維持する制御放出組成物に対する要求がある。

40

【発明の概要】

【0011】

従って、第一の側面では、デュロキシセチン又はその医薬的に許容可能な塩、及び一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤を含む医薬組成物において、デュロキシセチンが約2～40 µmのD₉₀粒子サイズを有することを特徴とする医薬組成物が提供される。

【0012】

一実施態様では、デュロキシセチンがコア中に存在する。一実施態様では、腸溶性層がコアを包囲する。一実施態様では、腸溶性層が一つ以上のポリマーコートを含み、その少なくとも一つが腸溶性コートである。典型的には、少なくとも一つの腸溶性コートが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩（HPMCP）、メタクリル酸コポリマーA

50

型、メタクリル酸コポリマー B 型、メタクリル酸コポリマー C 型、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸塩琥珀酸塩、及びそれらの混合物からなる群から選択される。一実施態様では、腸溶性コートがヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩を含む。代替的な実施態様では、少なくとも一つの腸溶性コートがラウリル硫酸ナトリウム及び精製されたタルクをさらに含む。さらに別の実施態様では、少なくとも一つの腸溶性コートが可塑剤をさらに含む。一実施態様では、可塑剤が、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、及びフタル酸ジエチルからなる群から選択される。

【0013】

別の実施態様では、組成物は、コートを腸溶性層から分離する一つ以上のサブコート層をさらに含む。別の実施態様では、組成物が仕上げ層をさらに含む。サブコート層及び／又は仕上げ層がヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むことができる。サブコート層及び／又は仕上げ層が、精製されたタルク及びポリエチレングリコールのいずれか又は両方を追加的に含むことができる。

【0014】

驚くべきことに、約 $2 \sim 40 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチンを含む組成物は、従来技術の組成物に関連しかつこれによって予測される問題を克服することが見出された。本発明による組成物は、権利請求された粒子サイズのデュロキセチンを含む組成物から予測される用量ダンピング現象を経験しない。また、本発明による組成物は、腸溶性コート又は組成物中に存在するいかなる賦型剤とも増大された反応性を示さず、しかも微粉化されたデュロキセチンの加工上の利点を有する。

【0015】

一実施態様では、デュロキセチンが約 $10 \sim 35 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有する。

【0016】

一実施態様では、デュロキセチンが約 $25 \sim 35 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有する。

【0017】

さらなる実施態様では、デュロキセチンが塩酸塩として存在する。

【0018】

別の実施態様では、錠剤、ペレット、ビーズ、又はミニ錠剤からなる群から選択される単位投薬形態を含む組成物が提供される。

【0019】

第二の側面では、デュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩、及び一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤を含み、デュロキセチンが約 $2 \sim 40 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする一つ以上の単位投薬形態を含む遅延放出カプセルが提供される。

【0020】

第三の側面では、a) デュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩、及び一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤を含むコアと、b) 腸溶性層とを含む医薬組成物において、デュロキセチンが約 $2 \sim 40 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする医薬組成物が提供される。

【0021】

一実施態様では、組成物は、コアを包囲するサブコート層をさらに含む。別の実施態様では、組成物は、腸溶性層を包囲する仕上げ層をさらに含む。

【0022】

第四の側面では、腸溶性層によって包囲された、錠剤、ペレット、ビーズ、又はミニ錠剤の形のコアを含む医薬組成物であって、前記コアが以下のものを含むことを特徴とする医薬組成物が提供される：

- a) $10 \sim 50\%$ の、 $2 \sim 40 \mu\text{m}$ の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩；
- b) $10 \sim 45\%$ の充填剤／希釈剤；
- c) $0.5 \sim 20\%$ の結合剤；
- d) $0.5 \sim 10\%$ の潤滑剤；

10

20

30

40

50

e) 0.5 ~ 15 % の崩壊剤 ; 及び

f) 0.1 ~ 3 % の流動促進剤。

【0023】

第三及び第四の側面による実施態様では、デュロキセチンが約 10 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有する組成物が提供される。一実施態様では、デュロキセチンが約 25 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有する。別の好ましい実施態様では、デュロキセチンが塩酸塩として存在する。一実施態様では、コアが以下のものを含む組成物が提供される：

- | | | | |
|---|-----|----------|----|
| a) 2 ~ 40 μm の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン | HCl | 67.38 mg | |
| b) 微結晶性セルロース | 101 | 54 mg | 10 |
| c) クロスポビドン | | 6 mg | |
| d) 無水コロイドシリカ | | 1.62 mg | |
| e) ヒプロメロース | E3 | 6 mg | |
| f) 水 | | qs | |
| g) クロスポビドン | | 12 mg | |
| h) ステアリン酸マグネシウム | | 3 mg | |

一実施態様では、デュロキセチン HCl が約 10 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有する。一実施態様では、デュロキセチン HCl が約 25 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有する。

【0024】

第五の側面では、a) デュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩、及び一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤からなるコアを準備し、b) 腸溶性層を付与することを含む医薬組成物の調製方法において、デュロキセチンが約 2 ~ 40 μm の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする方法が提供される。

【0025】

一実施態様では、デュロキセチンが約 10 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有する。一実施態様では、デュロキセチンが約 25 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有する。さらなる実施態様では、方法は、コアをサブコート層で包囲することをさらに含む。別の実施態様では、方法は、腸溶性層を仕上げ層で包囲することを含む。好ましくは、腸溶性層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩、及び所望により一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤を含む。

【0026】

第六の側面では、大うつ病エピソード及び糖尿病性末梢神経障害痛からなる群から選択される障害の治療のための、約 2 ~ 40 μm の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0027】

第七の側面では、大うつ病エピソード及び糖尿病性末梢神経障害痛からなる群から選択される障害の治療のための医薬の製造における、約 2 ~ 40 μm の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0028】

第八の側面では、大うつ病エピソード及び糖尿病性末梢神経障害痛からなる群から選択される障害の治療のための方法であって、約 2 ~ 40 μm の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩を、かかる治療を必要とする患者に投与することを含むことを特徴とする方法が提供される。

【0029】

一実施態様では、デュロキセチンが約 10 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有する。一実施態様では、デュロキセチンが約 25 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有する。

【0030】

第九の側面では、約 2 ~ 40 μm の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン又はその医薬的に許容可能な塩が提供される。一実施態様では、デュロキセチンが約 10 ~ 35 μ

10

20

30

40

50

mの D_{90} 粒子サイズを有する。一実施態様では、デュロキシセチンが約 $25 \sim 35 \mu m$ の D_{90} 粒子サイズを有する。

【発明を実施するための形態】

【0031】

粒子サイズはしばしば、活性医薬化合物の処方を助けるために減少される。Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design ed. ME Aulton; ch 10-11は、粒子サイズ減少の機能は、輸送効率を改善するために材料の嵩容積を減少させるか、抽出するか又は粉末の混合を容易にすることによって固体粒子の効率的な加工を助けることでありうると開示している。従って、減少された粒子サイズは、活性医薬成分にとって望ましい特性である場合もある。しかし、活性医薬化合物の粒子サイズの減少が水溶性の増大をもたらすとき、問題が生じる。

10

【0032】

WO2007058593A1では、水溶性化合物が、制御放出組成物中に処方された場合、用量ダンピングの影響を受けやすいということを開示する。このことに鑑み、上述の利点を有する制御放出組成物中にデュロキシセチンを処方する問題に直面した当業者は、微粉化された割合の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキシセチンを含む制御放出組成物を調製することを教示されないだろう。それどころか、当業者は、上述の圧倒的な問題のため、かかる組成物から離れることを教示されるだろう。

【0033】

20

しかし、本発明者らは、微粉化された割合の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキシセチンによって与えられる有利な特性を有する制御放出デュロキシセチン組成物であって、驚くべきことに、従来技術の組成物と比較して用量ダンピング現象を被らないか又は存在しうるいかなるコーティング材料又は賦型剤とも大きな程度で反応しない制御放出デュロキシセチン組成物を開発した。これは、特に驚くべきことである。なぜなら、当業者は、微粉化されたデュロキシセチンの増大された表面積は、腸溶性コーティング又は他の影響を受けやすい賦型剤との増大した反応性を示すことを予測するからである。本発明によれば、デュロキシセチン又はその医薬的に許容可能な塩、及び一種以上の医薬的に許容可能な賦型剤を含む医薬組成物において、デュロキシセチンが約 $2 \sim 40 \mu m$ の D_{90} 粒子サイズを有することを特徴とする医薬組成物が提供される。この医薬組成物は、所望によりコアを包囲する腸溶性層を含む。

30

【0034】

さらなる実施態様では、デュロキシセチンは約 $10 \sim 35 \mu m$ 及び約 $25 \sim 35 \mu m$ の D_{90} 粒子サイズを有する。

【0035】

本発明による組成物の様々な成分及び層は、以下に個別に説明されるであろう。

【0036】

コア

コア組成物は、当該分野において公知の方法を使用して生成されることができる。コアは、直接圧縮、又は慣習的な造粒方法、例えば、任意選択的に顆粒の粉碎およびその後の圧縮およびコーティングを伴う、湿式造粒または乾式造粒のような造粒方法を使用して製造されることができる。造粒方法は、例えば、Voigt, loc. cit., 156 ~ 169頁に記載される。本発明者らは、本発明で規定する粒子サイズを有するデュロキシセチンと湿式造粒によって調製された一種以上の医薬的に許容可能な錠剤型賦型剤との完全な混合が特に有利であることを見出した。これに関して、本発明者らは、コアが以下のものを含む組成を見出した：

40

- a) $10 \sim 50\%$ の、 $2 \sim 40 \mu m$ の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキシセチン又はその医薬的に許容可能な塩；
- b) $10 \sim 45\%$ の充填剤 / 希釈剤；
- c) $0.5 \sim 20\%$ の結合剤；

50

- d) 0.5 ~ 10 % の潤滑剤；
- e) 0.5 ~ 15 % の崩壊剤；及び
- f) 0.1 ~ 3 % の流動促進剤。

【0037】

一実施態様では、デュロキセチンが約 10 ~ 35 μm 又は約 25 ~ 35 μm の粒子サイズを有する。別の実施態様では、デュロキセチンが塩酸塩として存在する。別の特に好ましい実施態様では、コアが以下のものを含む組成物が提供される：

a) 2 ~ 40 μm の、一実施態様では 10 ~ 35 μm 又は 25 ~ 35 μm の D_{90} 粒子サイズを有するデュロキセチン	HCl	67.38 mg	
b) 微結晶性セルロース	101	54 mg	10
c) クロスポビドン		6 mg	
d) 無水コロイドシリカ		1.62 mg	
e) ヒプロメロース	E3	6 mg	
f) 水		qs	
g) クロスポビドン		12 mg	
h) ステアリン酸マグネシウム		3 mg	

【0038】

本発明者らは、かかるコア組成物が、特に従来技術の組成物で注目された問題を克服することができる、しかも微粉化されたデュロキセチンを含む組成物の利点を与えることを見出した。

20

【0039】

デュロキセチンの粒子サイズは、当該分野において公知の方法を使用して調製されることができる。例えば、慣習的な粉碎技術および脱凝集技術、例えば、エアジェットミル、衝撃式ミル、ボールミル、振動ミル、モルタルミル、またはピンミルにおける研削が使用されることができる。

【0040】

生じた粒子の測定は、デュロキセチンが本発明の範囲内であることを確実にするために行われることができる。公知の粒子サイズ分析方法が、粒子サイズを決定するために好適であり、例えば、光を用いる粒子サイズ測定（例えば、光散乱法または比濁法）、沈降法（例えば、Andreasen ピペットを用いるピペット分析、沈降スケール、光沈降速度計、または遠心力場における沈降）、パルス法（例えば、コールター計数器を用いるパルス法）、または重力または遠心力による選別が好適である。これらの方法は、特に、Voigt, loc. cit., 64 ~ 79 頁に記載される。

30

【0041】

上述の通り、賦型剤は、様々な目的のために医薬組成物に添加される。希釈剤は、固型医薬組成物の嵩を増大させ、医薬組成物を含む医薬投薬形態を患者及びケアを与える人にとって取扱いやすくするかもしれない。固型組成物のための希釈剤は、例えば、以下のものを含む：微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、微粉セルロース、ラクトース、デンプン、予備ゼラチン化デンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、二塩基性リン酸カルシウム二水和物、三塩基性リン酸カルシウム、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルチデキストリン、マンニトール、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標））、塩化カリウム、粉末化セルロース、塩化ナトリウム、ソルビトール、タルク、又はこれらの組合せ。

40

【0042】

錠剤、ミニ錠剤又はペレットのような投薬形態へと圧縮される固型医薬組成物は、例えば、活性成分と他の賦型剤を圧縮後に一緒に結合させるのを助けることを含む作用を有する賦型剤を含んでいてもよい。固型医薬組成物のための結合剤は、以下のものを含む：アカシア、アルギン酸、カルボマー（例えば、Carbopol（登録商標））、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グアーガ

50

ム、水素化植物油、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（例えば、K l u c e l（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、M e t h o c e l（登録商標））、メチルセルロース、液体グルコース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、マルトデキストリン、ポリメタクリレート、ポビドン（例えば、K o l l i d n（登録商標）、P l a s d o n e（登録商標））、予備ゼラチン化デンプン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、又はこれらの組合せ。

【0043】

患者の小腸における圧縮された固型医薬組成物の溶解速度及び続く生物利用性は、組成物に崩壊剤を添加して、圧縮された固形医薬投薬形態をバラバラにすることによって増大させることができる。崩壊剤は、以下のものを含む：アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、A c - D i - S o l（登録商標）、P r i m e l l o s e（登録商標））、コロイド二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン（例えば、K o l l i d o n（登録商標）C L , P o l y p l a s d o n e（登録商標））、グアーガム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ポラクリリンカリウム、粉末化セルロース、予備ゼラチン化デンプン、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート（例えば、E x p l o t a b（登録商標））、デンプン、又はこれらの組合せ。

10

【0044】

流動促進剤は、圧縮されていない固型組成物の流動性を改善して投薬の精度を改善するために添加されることができる。流動促進剤として作用することができる賦型剤は、以下のものを含む：コロイド二酸化ケイ素、マグネシウムトリシリケート、粉末化セルロース、デンプン、タルク、三塩基性リン酸カルシウム、又はこれらの組合せ。

20

【0045】

錠剤、ミニ錠剤又はペレットのような投薬形態が粉末化組成物の圧縮によって製造される場合、組成物は、パンチ及びダイからの圧力にさらされる。賦型剤及び活性成分の中には、パンチ及びダイの表面に付着する傾向を有するものもあり、これは製品があばた及び他の表面でこぼこを有する原因となりうる。この付着を減少させて製品がダイから離れやすくするために潤滑剤が組成物に添加されることができる。潤滑剤は、以下のものを含む：ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、グリセリルモノステアリン酸、グリセリルパルミトステアリン酸、水素化ヒマシ油、水酸化植物油、鉱物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリル二水素リン酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛、又はこれらの組合せ。

30

【0046】

本発明者らは、デュロキセチン、微結晶性セルロース101、無水コロイドシリカ、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、ヒプロメロース E 3）、及びステアリン酸マグネシウムを含み、標準的な湿式造粒技術によって調製されたコア組成物が特に有利であることを見出している。

【0047】

サブコート層

デュロキセチン含有コアと腸溶性層との間のサブコート層は、必須でないが、処方的好ましい特徴である。サブコート層の作用は、腸溶性層の付与のための平滑な基板を提供すること、酸性条件に対するペレットの耐性を延長させること、医薬と腸溶性層中の腸溶性ポリマーとの間の相互作用を阻害することによって安定性を改善すること、及び医薬を光露出から保護することによって貯蔵寿命を改善することである。

40

【0048】

サブコート層の平滑化作用は、純粋に機械的なものであり、その目的は、腸溶性層の被覆を改善して、コア表面上の出っ張り及びでこぼこによって生ずる薄い斑点を回避することである。従って、コアの表面を均一に近づけるほどサブコート層に必要な材料が少なくなり、デュロキセチンが極めて細かい粒子サイズのものでありコアが真の球形に可能な限り近く作られるなら、サブコート層の平滑化特徴の必要性は回避されることができる。

50

【 0 0 4 9 】

一般的に、サブコート層は、凝集性材料又はポリマー材料、及び充填剤を構成する微粉末化固型賦型剤からなる。ポリマー材料もサブコート層中で使用されることができる。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなどの物質が、サブコート層の粘着性と凝集性を増大させるために少量使用されることができる。

【 0 0 5 0 】

サブコート層の平滑さと固さを増大させるために充填剤賦型剤をサブコート層中で使用することがさらに望ましい。微粉末化タルク、二酸化ケイ素などが医薬賦型剤として一般的に許容されており、サブコート層を充填して平滑化するために状況に応じて都合良く添加されることができる。

10

【 0 0 5 1 】

一般的に、ポリマー材料又は凝集性材料の量は、約 0 . 1 ~ 約 1 0 % の範囲にあることができる。タルクのような充填剤の量は、最終製品の重量に基づいて約 0 . 1 ~ 約 1 0 % の範囲にあるべきである。サブコート層は、サブコート層の弾性特性を改善するために可塑剤をさらに含むことができる。これに関して、市販の医薬的に許容可能ないかなる可塑剤も本発明の組成物中で利用することができることは明らかであるだろう。しかし、本発明者らは、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、及びフタル酸ジエチルの一つが有利であることを見出している。ポリエチレングリコールが特に有利である。

【 0 0 5 2 】

20

サブコート層は、ポリマー材料の水溶液を噴霧し、充填剤を振りかけることによって付与されることができる。しかし、サブコート層の平滑性及び均一性は、もし充填剤が溶液又はポリマー材料中の懸濁液として完全に分散され、懸濁液が標準的な設備を使用してコアに噴霧されて乾燥されるなら、改善されることができる。

【 0 0 5 3 】

腸溶性層

腸溶性は、ポリマー材料の一つ以上のコートからなり、一般的に約 5 ~ 3 0 % 、好ましくは約 1 0 ~ 1 5 % の組成物を全体として含む。コートの少なくとも一つは、腸溶性ポリマーでなければならず、それは、上述のようにデュロキセチンとの相溶性のために選択されなければならない。好ましい腸溶性ポリマーは、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩 (H P M C P) であり、一般的に、約 1 0 ~ 9 0 % 、より好ましくは約 5 0 ~ 9 0 % 、最も好ましくは約 7 0 ~ 9 0 % の腸溶性コートを含む。

30

【 0 0 5 4 】

腸溶性ポリマーは、水性懸濁液からの又は水性もしくは有機溶媒中の溶液からのコーティングとして付与されることができる。有機溶媒からの付与は、製薬業界では現在好まれていない。これは、有機溶媒の費用及び溶媒蒸気の廃棄又は蒸発した溶媒の回収の困難性のためである。従って、有機溶媒からの腸溶性層の付与についての詳しい説明はここではしない。しかし、製薬科学者は、もし状況がそれを望むのならかかる付与は可能であるということを認識するであろう。

【 0 0 5 5 】

40

腸溶性ポリマーが水性懸濁液として付与される場合、均一で凝集性のフィルムを得ることにおける問題がしばしば生ずる。従って、細かい粒子等級を購入するか又は付与前記ポリマー粒子を極めて小サイズにまで粉砕することが極めて望ましい。空気衝撃ミルにおけるように乾燥したポリマーを粉砕することもできるし、又は、懸濁液を調製してポリマーをスラリー形態で粉砕することもできる。スラリー粉砕が一般的に好ましい。なぜなら、それは同じ工程で腸溶性層の充填剤部分も粉砕するために使用されることができるからである。腸溶性ポリマーの平均粒子サイズを約 1 μm ~ 約 5 μm 、好ましくは 3 μm 以下に減少させることが望ましい。

【 0 0 5 6 】

腸溶性ポリマーが水性懸濁液として付与される場合、懸濁液が均一のままであり、ポリ

50

マーの凝集のために望ましい条件が生じないことを確実にすることが重要である。かかる予防措置は、懸濁液を穏やかに攪拌された状態に維持するが、泡ができるほど強く攪拌しないこと、及び懸濁液が例えばノズル本体又は大きすぎる送達チューブ中で渦巻かないことを確実にすることを含む。

【0057】

本発明では、腸溶性ポリマーを水溶液として付与することが好ましい。

【0058】

大部分の腸溶性ポリマーは、最良の結果のために可塑剤の添加を必要とする。本発明では、好ましいポリマーはHPMCPであり、好ましい可塑剤は、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、及びフタル酸ジエチルからなる群から選択される。最も好ましくは、可塑剤は、クエン酸トリエチルであり、これは、水性懸濁液付与において腸溶性ポリマーの量の約0～30%の量で使用される。中和されたHPMCASが使用される場合、少ない量の可塑剤が必要とされるか又は可塑剤は不要である。

10

【0059】

消泡剤、懸濁剤（ポリマーが懸濁された形態の場合）、及びフィルムの平滑化を助けるための界面活性剤のような重要でない成分も一般的に使用される。例えば、シリコーン消泡剤、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤、及びカルボキシメチルセルロース、植物性ガムなどの懸濁剤が、製品の約5%までの一般的な範囲の量で使用されることができる。

【0060】

20

特定の実施態様において、腸溶性層は、層の厚さを構築するために、それを強化するために、静電荷を減少させるために、及び粒子間凝集を減少させるために、タルクや水和二酸化ケイ素のような粉末化された賦型剤を充填される。最終製品の約5%～約30%の範囲のかかる固型物の量が腸溶性ポリマー混合物に添加されることができ、腸溶性ポリマー自体の量は、通常、約10%～約30%、より好ましくは約15%～約25%の範囲にある。

【0061】

腸溶性層のコアへの付与は、上述の同じ一般的な手順に従って、腸溶性ポリマー溶液又は懸濁液の同時噴霧と温風乾燥とを備えた流動床タイプの設備を使用して行われる。乾燥空気の温度及びペレットの循環重量の温度は、腸溶性ポリマーの製造者によって推奨される範囲に維持されるべきである。

30

【0062】

デュロキセチンを光から保護するため、腸溶性層に不透明剤を含めることもできる。製薬科学において最も有効で一般的に使用される不透明剤は、微粉化されたチタン及び鉄の酸化物である。不透明剤の量は、組成物重量の最大5%までの範囲である。

【0063】

仕上げ層

腸溶性層の上の仕上げ層は、全ての場合で必須ではないが、取扱い、貯蔵性及び加工性をしばしば改善し、さらなる利点も与えるかもしれない。一般的に、仕上げ層は全体として組成物の約0.5～3%を含む。最も単純な仕上げ層は、ペレット、ミニ錠剤又は錠剤の表面に単に振りかけられた約1%未満の少量のタルクや二酸化ケイ素のような静電防止成分である。別の単純な仕上げ層は、組成物をさらに平滑化し、静電荷を減少させ、又は錠剤、ミニ錠剤又はペレットと一緒に付着して表面の疎水性を増大させる傾向を防止するために錠剤、ミニ錠剤又はペレットの循環重量中に溶融される約1%の少量の蜜蝋のようなワックスである。

40

【0064】

より複雑な仕上げ層は、成分の噴霧された最終層を構成することができる。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなポリマー材料の薄層について、本発明者らは、ヒプロメロースE3がこの点で特に好適であり、約0.1%～約3%のような量のポリビニルピロリドンなどが付与されることができる。ポリマー材料は、不透明剤、タルクの

50

ような増量剤又は着色材料も含むことができ、特に、赤色又は黄色酸化鉄のような不透明の細かく分割された着色剤を含むことができる。かかる層は、胃中で迅速に溶解して、デュロキシチンを保護する腸溶性層を残すが、製品への機械的な損傷からの保護の追加の尺度を提供する。仕上げ層は、仕上げ層の弾性特性を改善するために可塑剤も含むことができる。これに関して、市販の医薬的に許容可能な可塑剤のいずれも本発明の組成物において使用されることができる。しかし、本発明者らは、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、及びフタル酸ジエチルの一つが有利であることを見出している。ポリエチレングリコールが特に有利であることを見出されている。

【0065】

本発明の製品に付与されるべき仕上げ層は、腸溶性製品を平滑化し、封止し、そして着色するために製薬科学で一般的に使用されているものと本質的に同じ種類のものであることができ、通常の方法で処方されて付与されることができる。

【0066】

本発明の投薬形態は、硬質又は軟質シェル内に組成物を含むカプセルであることができる。好ましくは、組成物は、本発明の粉末化された又は顆粒化された固型組成物であるが、錠剤、ミニ錠剤又はペレットのような固型単位であることもできる。シェルは、ゼラチンから作成されることができ、所望によりグリセリン及びソルビトールのような可塑剤、及び不透明剤又は着色剤を含むことができる。活性成分及び賦型剤は、当該技術分野で公知の方法に従って組成物及び投薬形態中に処方されることができる。

【0067】

以下の実施例は、本発明の概念の範囲内の多数の様々な腸溶性処方の調製を規定する。これらの実施例は、本発明の腸溶性組成物及びそれらの製造方法について読者を啓発することをさらに意図している。本発明の概念の範囲内の追加の変形は、製薬科学者には明らかであり、それらの調製は、製薬科学者の能力の範囲内であるだろう。

【実施例】

【0068】

以下の実施例は、標準的な湿式造粒技術によって調製された錠剤コア組成物を含む硬質ゼラチンカプセルに関する。これらのカプセルは、単一の60mgの用量のデュロキシチンを表し、各々50mgに圧縮されかつ塩酸塩の形の20mgのデュロキシチンを各々含む錠剤の形の三単位の投薬形態を含む。以下の実施例中の数字は、カプセル中の三つの錠剤の組合された値に関する。もちろん、単位投薬形態の数及び各単位投薬形態中の活性成分の量は、投薬要求に応じて異なることができるということが理解されるであろう。例えば、20mgの用量のデュロキシチンは、20mgのデュロキシチンの単一の単位投薬形態もしくは等量の医薬的に許容可能な塩、又は各々が10mgのデュロキシチンを含む二つの単位投薬形態を含むカプセルの形態であることができる。

【0069】

10

20

30

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
成分	mg/用量				
コア	~84.5	~84.5	~84.5	~86.5	~84.5
デュロキシセチン HCl	67.38	67.38	67.38	67.38	67.38
MCC 101	61	61	61	61	61
無水コロイドシリカ	1.62	1.62	1.62	1.62	1.62
ヒプロメロース E3	5	5	5	5	5
クロスボドン	12	12	12	12	12
ステアリン酸マグネシウム	3	3	3	3	3
全錠剤コア	150	150	150	150	150
サブコート	~3%	~3%	~3%	~3%	~3%
ヒプロメロース E3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
精製タルク	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
PEG 8000	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
腸溶性コート	~12%	~12%	~12%	~10%	~12%
水酸化ナトリウム	0.167	0.149	0.206	-	-
ヒプロメロース E3	-	1.267	-	-	-
ヒプロメロース-ASLF	-	-	-	10.098	-
ヒプロメロース フタル酸塩	-	-	-	-	14.832
Eudragit® L100-55	12.656	11.399	12.626	-	-
クエン酸トリエチル	-	-	-	2.021	0.742
SLS	-	-	-	0.303	-
PEG 8000	1.265	1.266	1.262	-	-
精製タルク	3.795	3.8	3.788	3.028	2.966
二酸化チタン	0.632	0.632	0.632	-	-
シメチコーン エマルジョン 30%	0.026	0.026	0.026	-	-
トップコート	~0.5%	~0.5%	~0.5%	~0.5%	~0.5%
ヒプロメロース E3	0.634	0.634	0.634	0.68	0.634
精製タルク	0.144	0.144	0.144	0.155	0.144
PEG 8000	0.087	0.087	0.087	0.093	0.087

10

20

30

40

【 0 0 7 0 】

	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9
成分	mg/用量			
コア	~86.5	~71.5	~71.5	~75.5-70.5
デュロキセチン HCl	67.38	67.38	67.38	67.38
MCC 101	61	61	61	60
無水コロイドシリカ	1.62	1.62	1.62	1.62
ヒプロメロース E3	5	5	5	6
クロスボビドン	12	12	12	12
ステアリン酸マグネシウム	3	3	3	3
全錠剤コア	150	150	150	150
サブコート	~3%	~3%	~3%	~4
ヒプロメロース E3	3.3	3.3	3.3	4.4
精製タルク	0.75	0.75	0.75	1.0
PEG 8000	0.45	0.45	0.45	0.6
腸溶性コート	~10%	~25%	~25%	~20-25%
水酸化ナトリウム	0.114	-	-	-
ヒプロメロース E3	2.108	-	-	-
ヒプロメロース フタル酸塩	-	29.712	-	24
Eudragit® L100-55	8.438	-	-	-
Eudragit® L30D	-	-	24.817	-
PEG 8000	1.054	2.971	2.448	2.4
精製タルク	3.162	5.942	7.793	4.8
ポリソルベート 80	-	-	1.115	-
二酸化チタン	0.527	-	2.448	-
シメチコーンエマルション 30%	0.022	-	-	-
トップコート	~0.5%	~0.5%	~0.5%	~0.5
ヒプロメロース E3	0.634	0.708	0.708	0.69
精製タルク	0.144	0.161	0.161	0.16
PEG 8000	0.087	0.097	0.097	0.09

10

20

30

40

【 0 0 7 1 】

以下の実施例は、標準的な湿式造粒技術によって調製されたデュロキセチン HCl のコートされた錠剤に関する。

【 0 0 7 2 】

	実施例 10	実施例 11	実施例 12
成分	mg/用量		
コア	~75.5%	~75.5%	~75.5%
デュロキセチン HCl	67.38	33.69	22.46
MCC 101	54	27	18
クロスポビドン	6	3	2
無水コロイドシリカ	1.62	0.81	0.54
ヒプロメロース E3	6	3	1
精製水	qs	-	-
クロスポビドン	12	6	4
ステアリン酸マグネシウム	3	1.5	1
全錠剤コア	150	75	50
サブコート	~4%	~4%	~4%
ヒプロメロース E3	0.0898	0.0898	0.0898
精製タルク	0.0204	0.0204	0.0204
PEG 8000	0.0122	0.0122	0.0122
精製水	1.2240	1.2240	1.2240
腸溶性コート	~20%	~20%	~20%
精製タルク	0.1098	0.1098	0.1098
PEG 8000	0.0549	0.0549	0.0549
ヒプロメロースフタル酸塩	0.5492	0.5492	0.5492
エタノール	5.7120	5.7120	5.7120
精製水	1.4280	1.4280	1.4280
トップコート	~0.5%	~0.5%	~0.5%
ヒプロメロース E3	0.0150	0.0150	0.0150
精製タルク	0.0034	0.0034	0.0034
PEG 8000	0.0020	0.0020	0.0020
精製水	0.2040	0.2040	0.2040

10

20

30

40

50

【0073】

もちろん、上述の実施例は本発明の範囲を限定することを意図していないことは理解されるであろう。添付の特許請求の範囲で規定される本発明の範囲及び精神から離れることなく様々な変化及び修正が当業者によってなされることができる。

【0074】

添付の特許請求の範囲およびこれまでの発明の記載において、文脈が表現言語または必要な含意のためにそうでないことを要求する場合を除いて、用語「含む (comprise)」または、「含む (comprises)」もしくは「含んでいる (comprising)」のような変形は包括的な意味で使用される。即ち、記載される特徴の存在を明記するために使用され、本発明の種々の実施態様におけるさらなる特徴の存在または追加

を排除するために使用されるのではない。

【 0 0 7 5 】

本明細書において多くの先行技術の刊行物が参照されるが、この参照が、これらの文献のいずれもオーストラリアまたは他のいかなる国においても一般的な知識の一部を形成するという承認を構成しないことは明確に理解されるだろう。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2009/000028
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl.		
<i>A61K 31/381</i> (2006.01) <i>A61P 25/02</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01) <i>A61P 25/24</i> (2006.01)		
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)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI, EPODOC, MEDLINE: duloxetine, cymbalta, HSDB_7368, LY_248686, LY_227942, partic[le,ulate]+, granul[e, ate]+, pellet+, bead?, powder, size, micron?, diamet+, micromet+		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/024160 A2 (PHASE 2 DISCOVERY, INC.) 28 March 2002, Page 5, line 22-page 6, line 5, page 8, line 3, pages 10-11 and 17-19, and claims 1, 2 and 8-10	1-22, 24-44
X	WO 2003/094900 A1 (ALEXZA MOLECULAR DELIVERY CORPORATION) 20 November 2003 Pages 3 and 4, page 10, line 34, page 14, lines 5-8 and claims 20 and 22	1, 36 and 42
P, X	WO 2008/077939 A2 (LEK PHARMACEUTICALS D.D.) 3 July 2008 Pages 6-15 (especially examples 5 and 6) and claims 1-6, 8, 12 and 13	1-9, 11-21, 26, 27, 30-33, 36, 39 and 42
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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 "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) "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 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "&" document member of the same patent family "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 13 February 2009		Date of mailing of the international search report 20 FEB 2009
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer Grant McNeice AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6283 2617

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU2009/000028

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report			Patent Family Member			
WO	200224160	AU	91183/01	US	6482440	US 2002132854
WO	2003094900	AU	2003239433	CA	2483687	EP 1503744
		US	2004009128			
WO	2008077939	EP	1938840	EP	2018860	
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.						END OF ANNEX

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/02 (2006.01)		A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)		A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)		A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/52 (2006.01)		A 6 1 K 9/52	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)		A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)		A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/24	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ケラミダス , パナジオティス
オーストラリア , クイーンズランド 4 1 5 2 , カリンデール , コンダ プレイス 1 0

(72)発明者 ファーグソン , フィリップ , ジョン
オーストラリア , クイーンズランド 4 5 0 7 , バンクシア ビーチ , ヘッドセイル ドライヴ 3 4

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA67 CC01 DD05J DD29 DD41 DD47G DD55J EE11J EE16
EE23G EE32J EE48J
4C086 AA10 BB02 GA13 MA03 MA05 MA35 MA36 MA37 NA03 NA12
ZA08 ZA12 ZA84