(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6832973号
(P6832973)
(45)発行日　令和3年2月24日(2021.2.24)　(24)登録日　令和3年2月4日(2021.2.4)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/5375 (2006.01)　A61K 31/5375
A61K 47/14 (2006.01)　A61K 47/14
A61K 47/32 (2006.01)　A61K 47/32
A61K 47/34 (2017.01)　A61K 47/34
A61K 47/38 (2006.01)　A61K 47/38
請求項の数 22　外国語出願　(全 41 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-66455(P2019-66455)
(22)出願日　平成31年3月29日(2019.3.29)
(62)分割の表示　特願2018-18946(P2018-18946)の分割
原出願日　平成25年2月7日(2013.2.7)
(65)公開番号　特開2019-123736(P2019-123736A)
(43)公開日　令和1年7月25日(2019.7.25)
審査請求日　平成31年4月26日(2019.4.26)
(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・地域又は機関
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，キー　ウェスト　アベニュー　９７１５
(74)代理人　110000796
特許業務法人三枝国際特許事務所
(72)発明者　ビエイラ，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】
徐放(ＸＲ)マトリックスコンポーネントを含む製剤であって、
該コンポーネントは、
(i)ビロキサジンまたはその塩、
(ii)少なくとも１つの放出速度制御化合物及び少なくとも１つの気孔形成剤、並びに(iii)少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤
を含む混合物を含み、
前記気孔形成剤は、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、及び有機酸から成る群より選択され、
前記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持続的に放出される、製剤。
【請求項２】
ビロキサジンまた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】
前記ＸＲマトリックスコンポーネントが、約３０％（ｗ／ｗ）～約６０％（ｗ／ｗ）のビロキサジンを含む、請求項１に記載の製剤。
【請求項４】
製剤全体に対する割合として、２５％（ｗ／ｗ）～７５％（ｗ／ｗ）のビロキサジンを含む、請求項１に記載の製剤。
【請求項５】
放出速度制御化合物は、製剤の５％（ｗ／ｗ）～６５％（ｗ／ｗ）の量で存在する、請求項１に記載の製剤。
【請求項６】
前記ＸＲマトリックスコンポーネントが、複数の粒子の形態である、請求項１に記載の製剤。
【請求項７】
前記ＸＲマトリックスコンポーネントが、さらに腸溶性化合物でコーティングされている、請求項１に記載の製剤。
【請求項８】
前記腸溶性化合物が、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、セルロースアセテートフタレート、シェラック、ゼイン、及びこれらの混合物から成る群より選択される、請求項７に記載の製剤。
【請求項９】
１日１回投与のための請求項１に記載の製剤。
【請求項１０】
１日２回投与のための請求項１に記載の製剤。
【請求項１１】
１０ｍｇ～８００ｍｇのビロキサジンを含む、請求項１に記載の製剤。
【請求項１２】
前記ビロキサジンの塩が、ビロキサジン塩酸塩を含む、請求項１に記載の製剤。
【請求項１３】
さらに即放(ＩＲ)コンポーネントを含み、該コンポーネントが、ビロキサジン、及び任意の薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項１に記載の製剤。
【請求項１４】
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８０％～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に記載の製剤。
【請求項１５】
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に記載の製剤。
【請求項１６】
錠剤、浸透圧錠剤、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、及びスプリンクルから選択される剤形中の請求項１に記載の製剤。
【請求項１７】
少なくとも２つの徐放(ＸＲ)マトリックスコンポーネントを含み、各徐放マトリックスコンポーネントが異なる放出速度を有する、請求項１に記載の製剤。
【請求項１８】

哺乳動物対象における中央神経系（ＣＮＳ）障害を治療するための請求項１～１７のいずれか１項に記載の製剤。

【請求項１９】

ＣＮＳ障害が注意欠陥多動性障害（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１８に記載の製剤。

【請求項２０】

前記対象がヒトの小児である、請求項１８に記載の製剤。

【請求項２１】

前記対象がヒトの成人である、請求項１８に記載の製剤。

【請求項２２】

浸透圧製剤である、請求項１～１３のいずれか１項に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

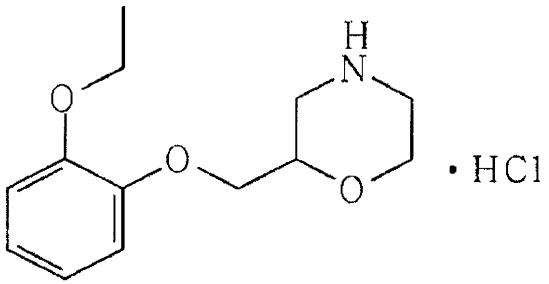
ビロキサジン塩酸塩の（±）－２－［（２－エトキシフェノキシ）メチル]モルホリン塩酸塩（構造式１）は、２つの立体異性体（Ｒ－ビロキサジンおよびＳ－ビロキサジン）を有するラセミ化合物である。この塩酸塩の分子量は２７３．８であり、ビロキサジン塩基のビロキサジン塩酸塩への変換係数は１．１５４である。

【背景技術】

【０００２】

構造式１：ビロキサジン塩酸塩

【化１】




【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．Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ（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】

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）ｐｐ２１１６～２１１７（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。

【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、ＬｏｇＰ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】
【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。
【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。
【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。

【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）を占めてもよい。

【００１６】

さらに、本発明は、ＡＤＨＤ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ＣＮＳ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（ＱＤ）または１日２回（ＢＩＤ）投与してもよく、ＢＩＤまたはＴＩＤ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、悪心および嘔吐）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、１０ｍｇ～８００ｍｇ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ＢＩＤまたはＴＩＤのＩＲ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（Ｃｍａｘ）を提供する。この製剤は、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（ＡＵＣｔａｕ）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】ｐＨ１．１およびｐＨ６．８における２００ｍｇの用量強度錠剤（ＰＤ０３４８－００５）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】ｐＨ６．８における２００ｍｇの用量強度錠剤（ＰＤ０３４８-００５（３５％ｗ／ｗ）、ＰＤ０３４８－０６９（４０％ｗ／ｗ）およびＰＤ０３４８－０７１（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）。

【図３】ｐＨ１．１およびｐＨ６．８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】ｐＨ１．１およびｐＨ６．８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】ｐＨ６．８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】ｐＨ６．８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】ｐＨ６．８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】ｐＨ６．８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】ｐＨ６．８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】ｐＨ６．８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】ｐＨ６．８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】ｐＨ６．８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）。
【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。
【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使用される。
【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ビトロまたは薬物含有実体の経口摂取後のインビ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にないが、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。
【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２１ＣＦＲ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】

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ＵＳＰ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。

【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。

【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、ポリビニルアルコール、キサンタンガムおよびそれらの組み合わせ。

【００３８】

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 ８８８ ＡＴＯ（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）、Ｇｅｌｕｃｉｒｅ５０／１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。

【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】

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％～６５重量％の量で、好ましくは５重量％～５５重量％の量で、最も好ましくは５重量％～５０重量％の量で製剤中に含まれ得る。

【００４２】

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、ポリ酢酸ビニルならびにそれらの組み合わせが挙げられる。

【００４３】

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、ゼイン、ならびにこれらの組み合わせ。

【００４４】

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。

【００４５】

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：

【００４６】

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。

【００４７】

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。

【００４８】

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。

【００４９】

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）ＮＥ３０Ｄ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、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、組成的に純粋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る粒子。外側のＩＲ薬物層は治療薬の即放を提供し、ＤＲコアからの遅延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、ＩＲ粒子がＤＲでコートされたＸＲ粒子と混合されている混合粒子（ＩＲ／ＤＲ－ＸＲ）。ＩＲ粒子は治療薬の最初の放出を提供し、ＤＲでコートされたＸＲ粒子からの遅延放出および徐放がそれに続く（ＩＲ／ＤＲ－ＸＲ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ＸＲコートでコーティングされるＩＲコアを組み込み、ＤＲ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（ＩＲ／ＤＲ－ＸＲ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、ＸＲ粒子がＤＲ粒子と混合されている混合粒子。ＸＲは治療薬の最初の放出および継続的な放出を提供し、ＤＲ粒子からの放出がそれに続く（ＸＲ／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、次いで薬物層でコーティングされ、それから急速ＸＲ層を生成するためにＸＲコートでコーティングされる粒子。急速ＸＲ外層は治療薬の最初の放出を提供し、ＤＲコアからの遅延放出がそれに続く（ＸＲ－ｆ／ＤＲ単一集団の粒子）。
－マトリックス錠またはＸＲコーティング錠のいずれかであるＸＲ錠。
－ＩＲ薬物層でコーティングされたＤＲ錠。
－カプセル内で１つ以上のＩＲ錠と混合された１つまたは２つ以上のＤＲ錠。
－ＤＲコートでコーティングされ、次いでＩＲ薬物層でコーティングされたＸＲ錠。
－１つの層がＸＲ形態の薬物を含有し、第２の層がＩＲ形態の薬物を含有している２層錠。
－１つの層がＸＲ形態の薬物を含有し、第２の層がＤＲ形態の薬物を含有している２層錠。
－ＤＲ／ＸＲプロファイルを提供する、ＤＲでコートされたマトリックス錠。

【００５４】

（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。

【００５５】

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。

【００５６】

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、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）、および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、非膨潤性ブロックポリマーの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；ステアリルフマ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、デンプングリコール酸ナトリウムおよびクロスポ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、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。ＧＲ－ＥＲ錠剤に使用されるインビ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、ＡＤＨＤ、ＡＤＨＤ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ＣＮＳ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（ＴＩＤ）または１日２回（ＢＩＤ）のＩＲ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、ＴＩＤまたはＢＩＤのＩＲ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、ＴＩＤまたはＢＩＤのＩＲ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、ＴＩＤまたはＢＩＤのＩＲ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（$AUC_{tau}$）も提供する。さらに、本発明の製剤は、選択されるＩＲ投薬計画によって達成されるＡＵＣの８０％～１２５％の範囲の$AUC_{tau}$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（$AUC_{tau}$）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暴露の８０％～１２５％である。

【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）ので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。

【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（ＰＤ０３４８－００５）

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）Ｅ５）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）Ｋ１５Ｍ）および微結晶性セルロース（Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０１）の湿式造粒（Ｇｌａｔｔ社のテーブルトップ造粒機－１Ｌ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℃でオーブン乾燥させた後、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）ＰＨ１０２）、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ＰＤ０３４８－００５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。

【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<br>プレミアムＣＲ | ３１．５９ |
| Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０１ | １４．２４ |
| Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０２ | １２．５３ |
| ＭＥＴＨＯＣＥＬ（商標）Ｅ５<br>プレミアムＬＶ | ２．０４ |
| 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用量強度錠剤製剤を、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 プレミアムＣＲ | ３０．００ |
| Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０１ | ２３．００ |
| ＭＥＴＨＯＣＥＬ（商標）Ｅ５ プレミアムＬＶ | ３．００ |
| 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】

【表３】

表３　製剤ＰＤ０３４８－０７１（２００ｍｇ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 プレミアムＣＲ | ３０．００ |
| Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０１ | １８．００ |
| ＭＥＴＨＯＣＥＬ（商標）Ｅ５ プレミアムＬＶ | ３．００ |
| 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ＰＤ０３４８－０６９およびＰＤ０３４８－０７１を、ｐＨ６．８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ＰＤ０３４８－００５と比較した（工業ＳＵＰＡＣ－ＭＲのガイダンス：緩和放出固形経口剤形、ＣＤＥＲ　１９９７年９月（Ｇｕｉｄａｎｃｅ　ｆｏｒ　Ｉｎｄｕｓｔｒｙ　ＳＵＰＡＣ－ＭＲ：Ｍｏｄｉｆｉｅｓ　Ｒｅｌｅａｓｅ　Ｓｏｌｉｄ　Ｏｒａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ，ＣＤＥＲ　Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ　１９９７））：

【００８１】

【数１】

$$f_2 = 50 \log \{ [ 1 + 1/n \sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2 ]^{-0.5} \times 100 \}$$

式中、ｎは時点の数（ｎ＝８）であり、

Ｒは、参照製剤（ＰＤ０３４８－００５）であり、

Ｔは、試験製剤（ＰＤ０３４８－０６９またはＰＤ０３４８－０７１）である。

【００８２】
ＰＤ０３４８－０６９およびＰＤ０３４８－０７１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、ＰＤ０３４８－０７１は、１００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇまたは６００ｍｇ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<br>プレミアムＬＶ | ３．７５ |
| 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、$t_{80}$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 プレミアムＣＲ | １９．５５ |
| Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０１ | １４．２４ |
| Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０２ | １２．５２ |
| ＭＥＴＨＯＣＥＬ（商標）Ｅ５ プレミアムＬＶ | ２．０４ |
| 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ＰＤ０３４８－００５と異なっていた。

【００９０】

製剤ＰＤ０３４８－０４１を、ｐＨ１．１およびｐＨ６．８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）。ＰＤ０３４８－０４１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

ビロキサジンのペレット（ＰＤ０３４８－１０８；ＰＤ０３４８－１１４Ａ）

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）Ｅ５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ＰＤ０３４８－０９９

| 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 |
| ｇａｌｅｎＩＱ８１０ | ５．２５ |
| ＭＥＴＨＯＣＥＬ（商標）Ｅ５<br>プレミアムＬＶ | ３．００ |
| タルク（米国薬局方） | ３．００ |
| 合計 | １００ |

【００９３】

生じた顆粒を、ＬＣＩ－Ｆｕｊｉ Ｐａｕｄａｌ Ｄｏｍｅ Ｇｒａｎｕｌａｔｏｒ（０．７Φ／１．０Ｔ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℃で一晩オーブン乾燥させた。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ＰＤ０３４８－１０８を、ｐＨ１．１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。

【００９４】

【表７】

表７　ｐＨ１．１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：５０ＲＰＭ、０．１Ｎ塩酸９００ｍＬ、ｐＨ１．１、３７℃（±０．５℃）でのＵＳＰ　ＩＩ

[b]３つの容器の平均値

【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、オーブンで硬化させた後、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$R^2$値）を示し、$t_{80}$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ること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。

【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。

【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<br>プレミアムＬＶ | １．５０ |
| 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 |

【００９８】

ＰＤ０３４８－１３４Ａ／Ｂの造粒プロセスはＰＤ０３４８－０９９と同様に行い、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、０．６Φ／０．６Ｔ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、オーブン乾燥した。乾燥ペレットを篩にかけた（４０メッシュの篩の上に２０メッシュを積み重ねた）後、ウルスター法（ＧＰＣＧ－１）を使用して、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩ　Ｗｈｉｔｅ（３３Ｇ２８５２３）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）の重量増加までコーティングし、４５℃で２４時間オーブン硬化した後、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）の重量増加までＳｕｒｅｌｅａｓｅ（登録商標）Ｅ－７－１９０１０でＧＰＣＧ－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時間オーブン硬化した後、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。

【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ＭＥＴＨＯＣＥＬ（商標）Ｅ５プレミアムＬＶ（Ｅ５）を含有するＳｕｒｅｌｅａｓｅ（登録商標）Ｅ－７－１９０１０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）：Ｅ５）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１

３％（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。

【０１００】

実施例１０

薬物放出に対する粒径の影響

篩サイジング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に、ロットＰＤ０３７７－００６Ｂ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ＭＥＴＨＯＣＥＬ（商標）Ｅ５プレミアムＬＶを含有するＳｕｒｅｌｅａｓｅ（登録商標）Ｅ－７－１９０１０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ＰＤ０３７７－００６Ｂ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、ｐＨ６．８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（４０００μｍ）～２００メッシュ（７５μｍ）である。理想的には、ペレットのサイズ範囲は、１０メッシュ（２０００μｍ）～１００メッシュ（１５０μｍ）である。

【０１０１】

実施例１１

カプセル化ペレットの調製（ＰＤ０３８０－１９１、ＰＤ０３８０－１９２およびＰＤ０３８３－０３５）

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ＭＥＴＨＯＣＥＬ（商標）Ｅ５プレミアムＬＶを含有するＳｕｒｅｌｅａｓｅ（登録商標）Ｅ－７－１９０４０で１０％（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ＰＤ０３８０－１４７Ｂ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ＩＲペレットを用いて調製した。徐放性ペレットロットＰＤ０３８３－００９Ｃ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ＩＲペレットを用いて調製した。徐放性ペレットロットを、１５０ｍｇ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ＰＤ０３８０－１９１は、１００％のペレットロットＰＤ０３８０－１４７Ｂを含んでおり、徐放性カプセルロットＰＤ０３８０－１９２は１００％のペレットロットＰＤ０３８３－００９Ｃを含んでおり、徐放性カプセルロットＰＤ０３８３－０３５は、ロットＰＤ０３８０－１４７Ｂとロット ＰＤ０３８３－００９Ｃ各５０％の混合物であった。封入された薬物製品を、ｐＨ６．８における薬物放出について評価した（図１１）。

【０１０２】

実施例１２

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、ｐＨ６．８のリン酸緩衝液に２種類の塩化物イオン源（ＮａＣｌおよびＫＣＩ）を添加し、２００ｍｇのビロキサジン塩基（２３１ｍｇのビロキサジン塩酸塩）の用量でペレット製剤ＰＤ０３５４－０７６Ｃ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。

【０１０３】
実施例１３
臨床研究のためのビロキサジンのＩＲカプセル製剤
ビロキサジンのＩＲカプセル製剤を、フェーズＩおよびフェーズＩＩａ臨床研究で使用するために開発した（表９および表１０）。
【０１０４】
【表９】

表９　ビロキサジンカプセル剤、５０ｍｇ（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]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

【０１０５】
【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。異なるインビ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]処理中に除去した

【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、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

[b]Ｓｕｒｅｌｅａｓｅ（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

[b]Ｓｕｒｅｌｅａｓｅ（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】

【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ｓＩＲ２５３５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

[b]Ｓｕｒｅｌｅａｓｅ（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。

【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） |
|---|---|
| ＳＰＮ－８１２Ｖ　ｓＩＲ２５３５ペレット（５３．５４％（ｗ／ｗ）） | 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

[b]Ｓｕｒｅｌｅａｓｅ（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。

【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ｓＩＲ２５３５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－１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－２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－３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、ｐＨ６．８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

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、トライポス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。

【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。

【０１１８】

実施例１７

定常状態のビロキサジン全身インビボ曝露のインシリコモデリング（ＥＲ１、ＥＲ２およびＥＲ３）

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ボ暴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２５０ｍｇのＥＲ－３ペレットを含み、第２の徐放性組成物は３０ｍｇのＩＲペレットおよび２００ｍｇのＥＲ－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（$AUC_{tau}$）により、２５０ｍｇのＥＲ－３ペレットの徐放性組成物の全身インビボ曝露は、この特定のＩＲ投与計画で達成される全身曝露の８６％であり、３０ｍｇのＩＲペレットおよび２００ｍｇのＥＲ－３ペレット組成物の全身インビボ曝露は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（ＢＩＤ）投与の即放性ビロキサジン剤形７５ｍｇ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（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１８０ｍｇのＥＲ－１ペレットを含み、第２の徐放性組成物は３０ｍｇのＩＲペレットおよび１５０ｍｇのＥＲ－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（$AUC_{tau}$）により、１８０ｍｇのＥＲ－１ペレットの徐放性組成物の全身インビボ曝露は、このＩＲ投与計画で達成される全身曝露の９３％であり、３０ｍｇのＩＲペレットおよび１５０ｍｇのＥＲ－１ペレット組成物の全身インビボ曝露は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ＩＲのＢＩＤ投与計画との比較である。第１の徐放性組成物は１８０ｍｇのＥＲ－１ペレットを含み、第２の徐放性組成物は３０ｍｇのＩＲペレットおよび１５０ｍｇのＥＲ－１ペレットを含む。

【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（ＢＩＤ）投与の即放性ビロキサジン剤形７５ｍｇ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（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９０ｍｇのＥＲ－１ペレットおよび９０ｍｇのＥＲ－２ペレットを含む。第２の徐放性組成物は２０ｍｇのＩＲペレット、９０ｍｇのＥＲ－１ペレットおよび９０ｍｇのＥＲ－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（$AUC_{tau}$）により、９０ｍｇのＥＲ－１ペレットおよび９０ｍｇのＥＲ－２ペレットの徐放性組成物の全身インビボ曝露は、このＩＲ投与計画で達成される全身曝露の８５％であり、２０ｍｇの即放性、９０ｍｇのＥＲ－１ペレットおよび９０ｍｇのＥＲ－２ペレット組成物の全身インビボ曝露は９８％と推定された。

【０１２２】

実施例１８

ＥＲカプセル組成物の定常状態のビロキサジン全身インビボ暴露のインシリコモデリング

ＧａｓｔｒｏＰｌｕｓ（商標）（著作権２００１～２０１０　Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎｓ　Ｐｌｕｓ　Ｉｎｃ．）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。

【０１２３】

図２２は、８時間毎に投与（ＴＩＤ）される５０ｍｇ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。ＥＲ組成物は２５ｍｇのＩＲペレット、７５ｍｇのＤＲ２－ＥＲ－１（仮定上のＥＲ１ペレットの遅延放出組成物）および９０ｍｇのＥＲ－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（$AUC_{tau}$）により、この徐放性組成物の全身インビボ曝露は、このＩＲ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　胃滞留性徐放（ＧＲ－ＥＲ）錠の製剤のインシリコモデリング
ＧａｓｔｒｏＰｌｕｓ（商標）（著作権２００１～２０１０　Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎｓ　Ｐｌｕｓ　Ｉｎｃ．）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（ＧＲ－ＥＲ）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】
ＧＲ－ＥＲ錠剤（用量強度１５０ｍｇ）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。ＧＲ－ＥＲ錠剤に使用されるインビ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用量の８０％を放出する。
【０１２６】
図２３は、８時間毎に投与（ＴＩＤ）される５０ｍｇ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ＧＲ－ＥＲ錠剤組成物のプロファイルとの比較を示す。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（$AUC_{tau}$）により、このＧＲ－ＥＲ錠剤組成物の全身インビボ曝露は、このＩＲ投与計画で達成される全身曝露の９８％であると推定された。
【０１２７】
実施例２０
徐放性ペレットを含むビロキサジンカプセル
実施例１４のビロキサジンＥＲ－Ｆペレット（表１３）は、３００ｍｇ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００カプセルに充填するか、または４００ｍｇ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）を生成するためにサイズ０００カプセルに充填することができる。
【０１２８】
実施例２１
追加のマトリックス錠の製剤
最終錠剤ブレンドＰＤ０３４８－０７５（表１６）を、５０ｍｇ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ｐＨ１．１およびｐＨ６．８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９９．２％のラベルクレームであった。ｐＨ１．１およびｐＨ６．８における薬物放出プロファイルは、$t_{80}$値が約８時間であることを示した。
【０１２９】
【表１６】
表１６　製剤ＰＤ０３４８－０７５

| 圧縮錠[a] | 使用量（％w/w） |
|---|---|
| ビロキサジン塩酸塩 | ２８．８４ |
| ＭＥＴＨＯＣＥＬ（商標）Ｋ１５Ｍプレミアム ＣＲ | ２９．９９ |
| ＰＯＬＹＯＸ（商標）ＷＳＲ３０３ | １９．９９ |
| Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）ＰＨ１０１ | １４．１４ |
| ＭＥＴＨＯＣＥＬ　Ｅ５　プレミアムＬＶ | ３．００ |
| タルク（米国薬局方） | ３．０４ |
| 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２９％（ｗ／ｗ）ビロキサジン塩酸塩

【０１３０】

表１６の製剤は、薬物放出プロファイル$t_{80}$値が８時間超に延長するよう、表１７に記載のように変更できる。

【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、$t_{80}$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５０ｍ

ｇ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０．５μｇ／ｍＬ～２．１μｇ／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製造した。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、ＧＰＣＧ－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ＧＰＣＧ－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ＬＶ２．１８ｇ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、ＧＰＣＧ－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、ＧＰＣＧ－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ＧＰＣＧ－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（ＰＤ０３８７－０９４）を徐放性ペレットロットＰＤ０３８７－０９６に加工した。この徐放性ペレットを、４８時間７０℃で、オーブンで硬化させた。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ＰＤ０３８７－１１３を、ＧＰＣＧ－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、ＧＰＣＧ－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ＧＰＣＧ－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（ＰＤ０３８７－１１７）を徐放性ペレットロットＰＤ０３８７－１１９に加工した。この徐放性ペレットを４８時間６０℃にてオーブンで硬化させ、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、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）～６５％（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。

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．前記遅延放出成分が、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。

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）～４０％（ｗ／ｗ）の腸溶性化合物を含む、項目１０に記載の製剤。

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。

２１．１０ｍｇ～８００ｍｇ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２５％（ｗ／ｗ）～７５％（ｗ／ｗ）のビロキサジンを含む、項目１に記載の製剤。

２４．ＢＩＤまたはＴＩＤ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。

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。

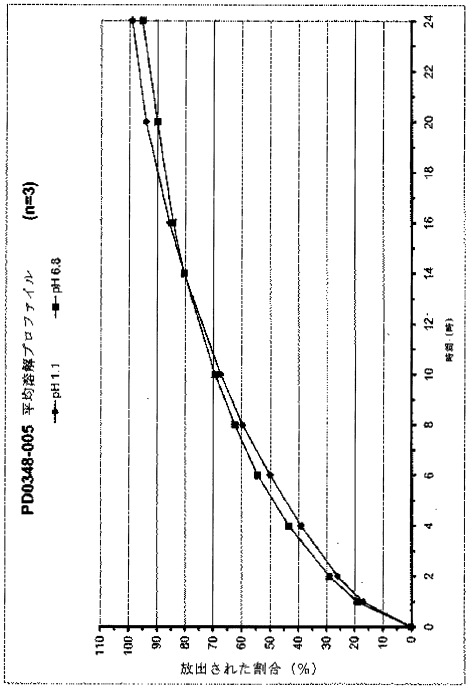
２６．望ましくない胃腸の副作用が消化不良、吐き気および嘔吐を含む、項目２５に記載の製剤。

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。

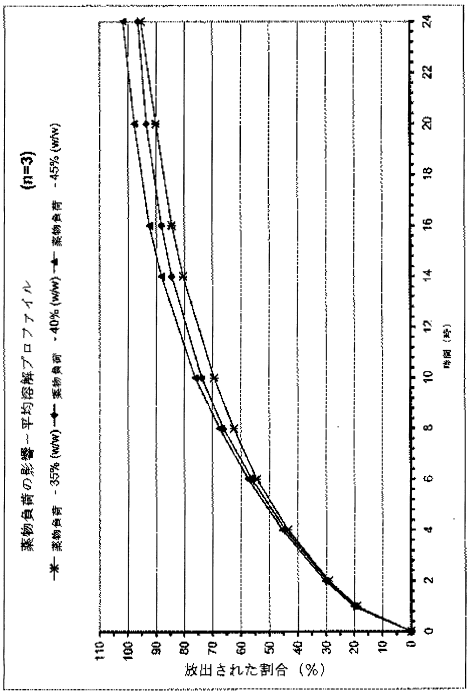
２８．睡眠障害が不眠症および／または異常な夢から選択される、項目２７に記載の製

剤。
２９．製剤が、最小治療有効濃度よりも高く、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、項目１に記載の製剤。
３０．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（$AUC_{tau}$）を提供する、項目１に記載の製剤。
３１．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。
３２．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。
３３．その必要のある哺乳動物対象におけるＣＮＳ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。
３４．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、項目３３に記載の方法。
３５．製剤が１日１回投与される、項目３３に記載の方法。
３６．製剤が１日２回投与される、項目３３に記載の方法。
３７．投与が、ＢＩＤまたはＴＩＤ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３３に記載の方法。
３８．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３７に記載の方法。
３９．望ましくない胃腸の副作用が消化不良、悪心および嘔吐を含む、項目３８に記載の方法。
４０．望ましくない神経学的副作用が睡眠障害を含む、項目３８に記載の方法。
４１．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４０に記載の方法。
４２．対象がヒトの子供である、項目３３に記載の方法。
４３．対象がヒト成人である、項目３３に記載の方法。
４４．製剤が１０ｍｇ～８００ｍｇの１日用量で投与される、項目３３に記載の方法。
４５．投与が、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、項目３３に記載の方法。
４６．投与が、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、項目３３に記載の方法。
４７．その必要のある哺乳動物対象におけるＣＮＳ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２５％（ｗ／ｗ）～７５％（ｗ／ｗ）である方法。
４８．前記製剤がビロキサジン塩酸塩を含む、項目４７に記載の方法。

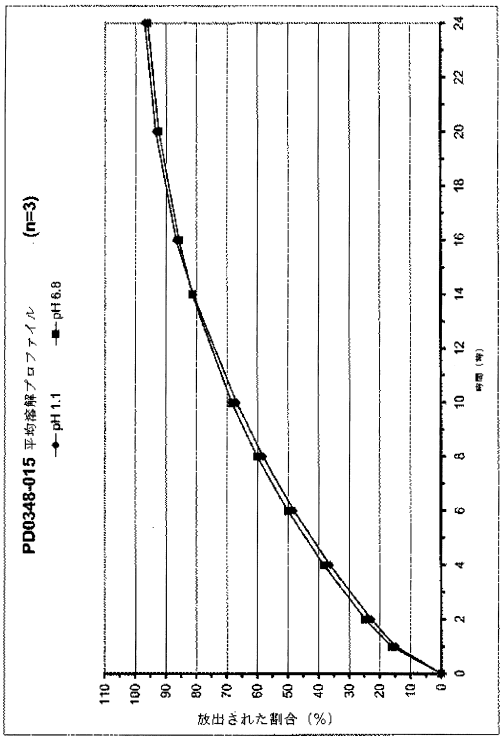
【図１】


PD0348-005 平均溶解プロファイル (n=3)
pH 1.1
pH 6.8
放出された割合（%）
時間（時）

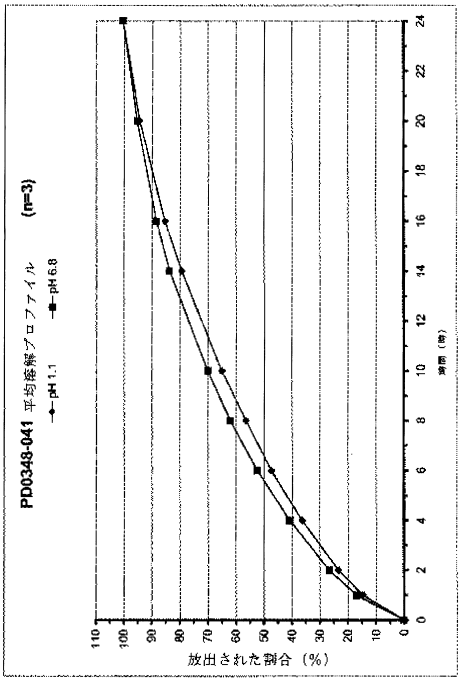
【図２】


薬物負荷の影響 - 平均溶解プロファイル (n=3)
- 35% (w/w)
- 40% (w/w)
- 45% (w/w)
放出された割合（%）
時間（時）

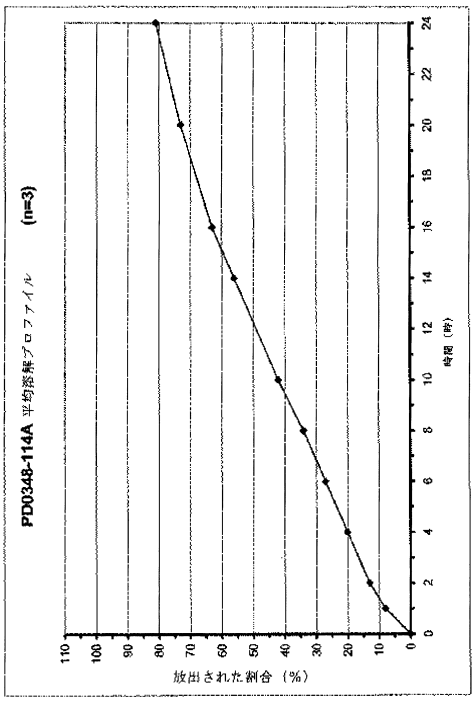
【図３】


PD0348-015 平均溶解プロファイル (n=3)
pH 1.1
pH 6.8
放出された割合（%）
時間（時）

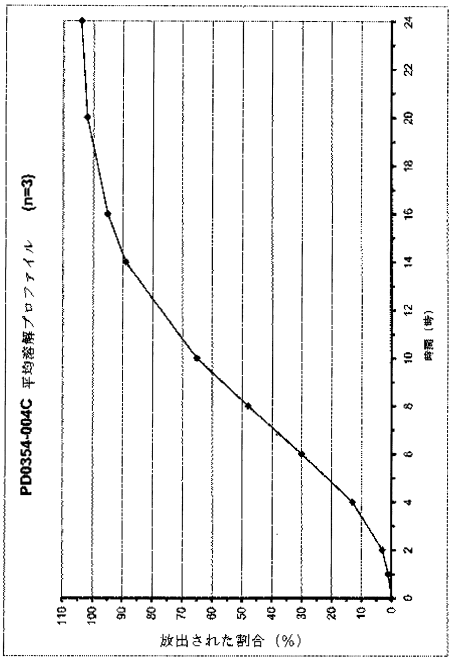
【図４】


PD0348-041 平均溶解プロファイル (n=3)
pH 1.1
pH 6.8
放出された割合（%）
時間（時）

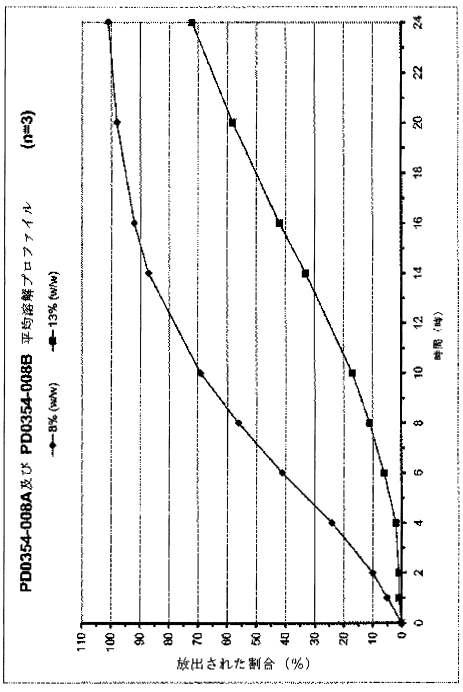
【図５】


PD0348-114A 平均溶解プロファイル (n=3)
放出された割合（%）
時間（時）

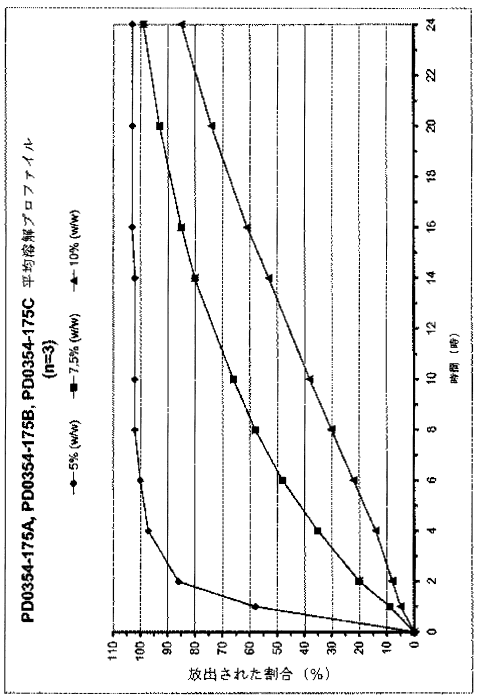
【図６】


PD0354-004C 平均溶解プロファイル (n=3)
放出された割合（%）
時間（時）

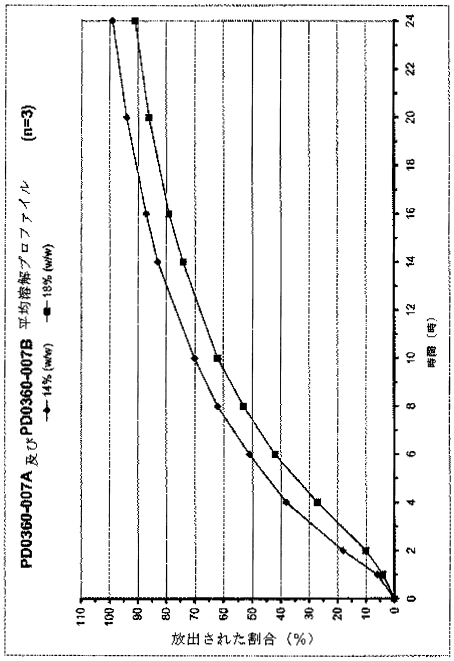
【図７】


PD0354-008A及び PD0354-008B 平均溶解プロファイル (n=3)
8% (w/w)
13% (w/w)
放出された割合（%）
時間（時）

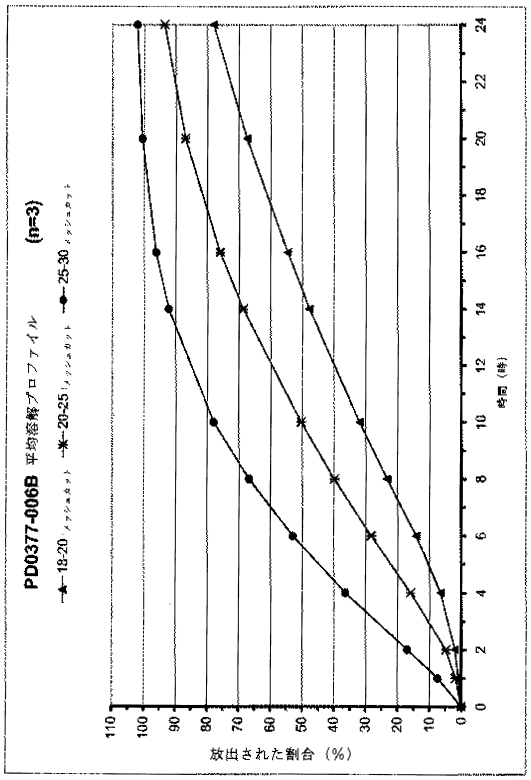
【図８】


PD0354-175A, PD0354-175B, PD0354-175C 平均溶解プロファイル
(n=3)
5% (w/w)
7.5% (w/w)
10% (w/w)
放出された割合（%）
時間（時）

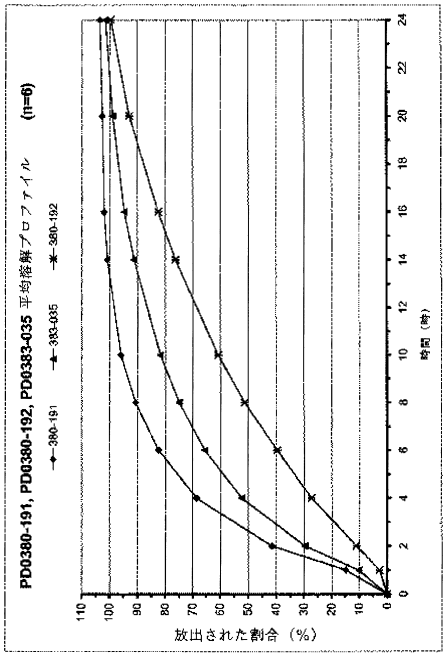
【図９】



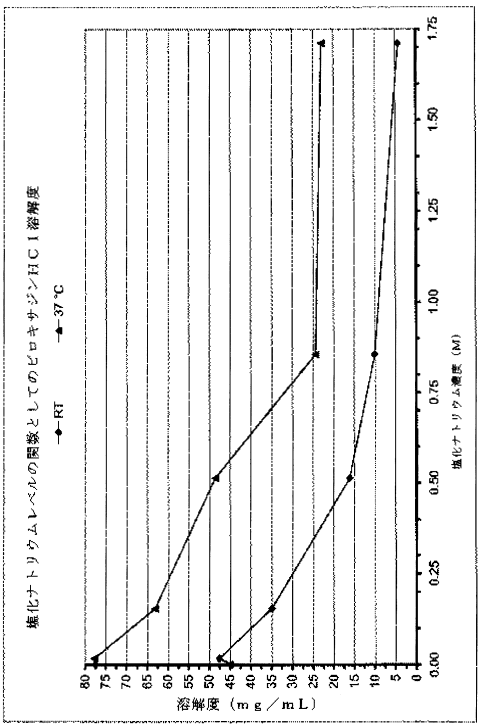

【図１０】



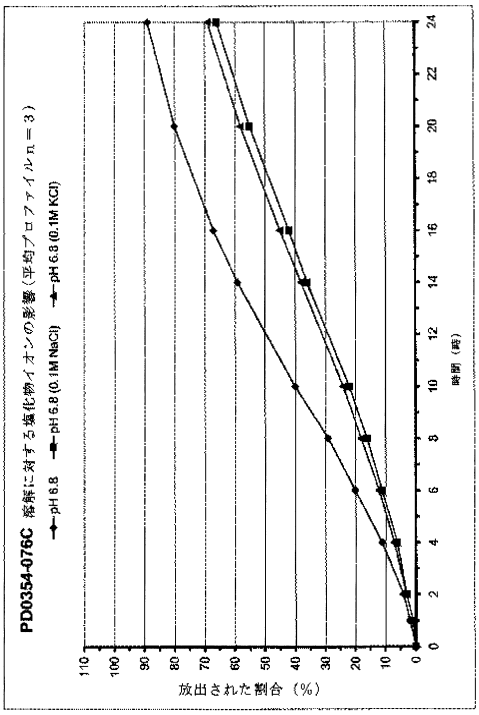

【図１１】



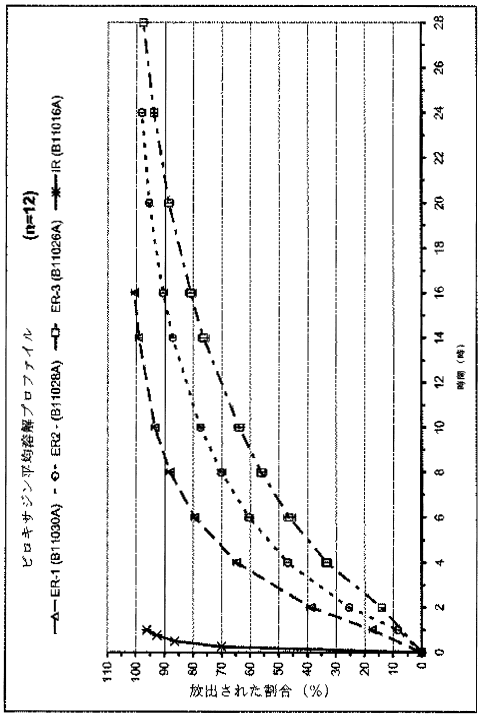

【図１２】



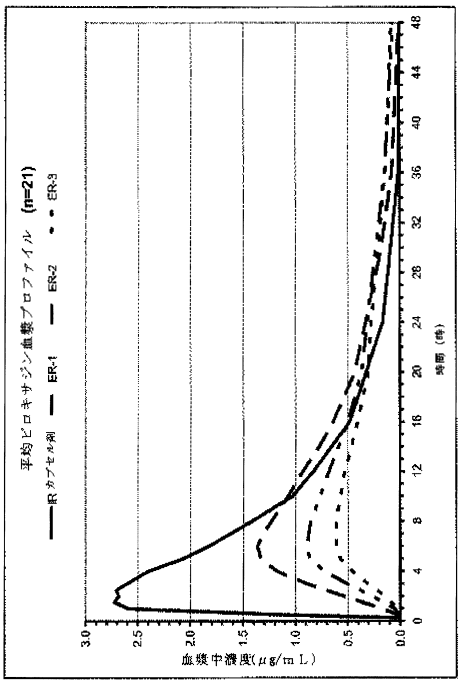
【図１３】



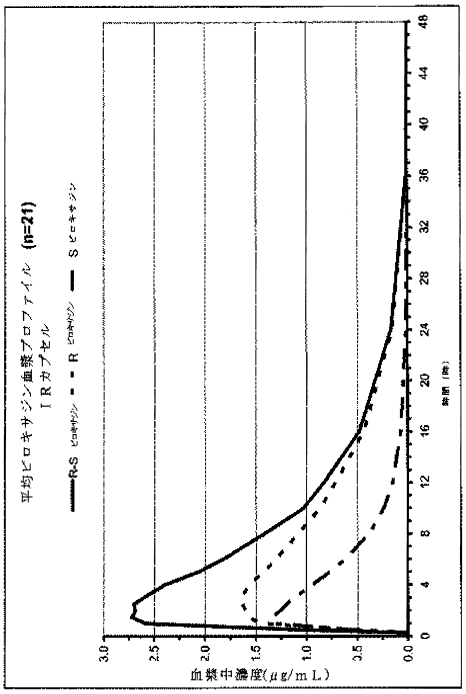

【図１４】



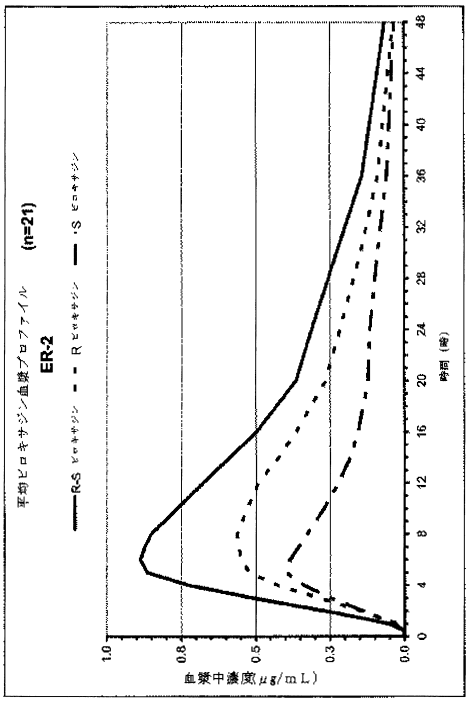

【図１５】



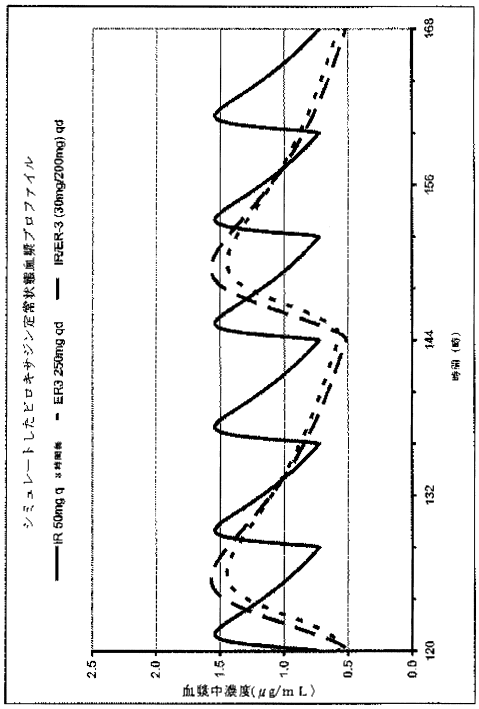

【図１６】



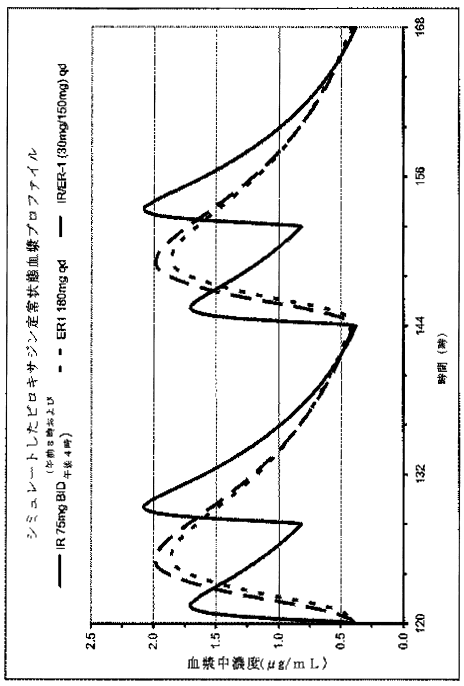
【図１７】



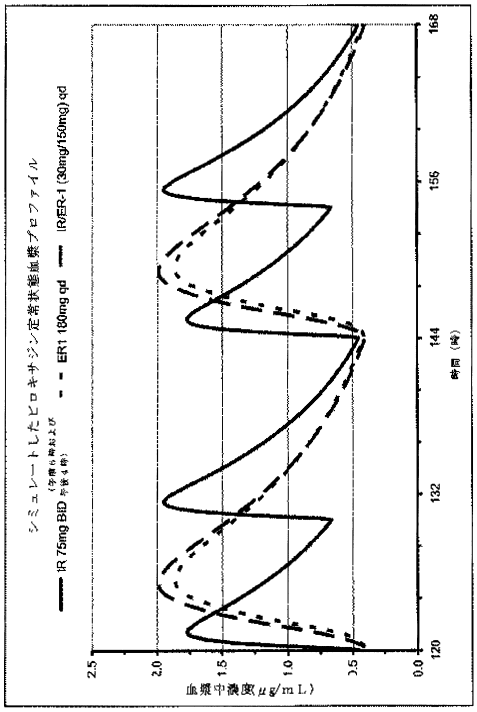

【図１８】



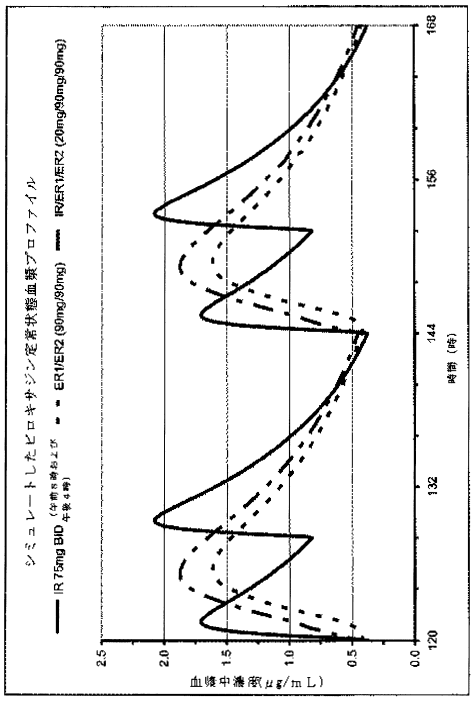

【図１９】



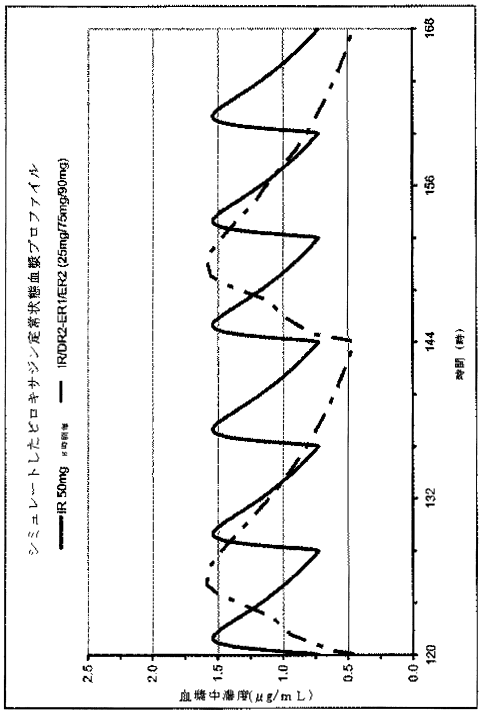

【図２０】



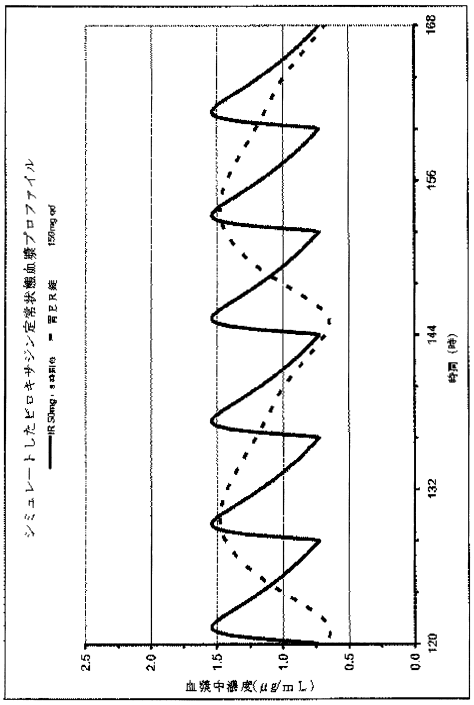
【図２１】



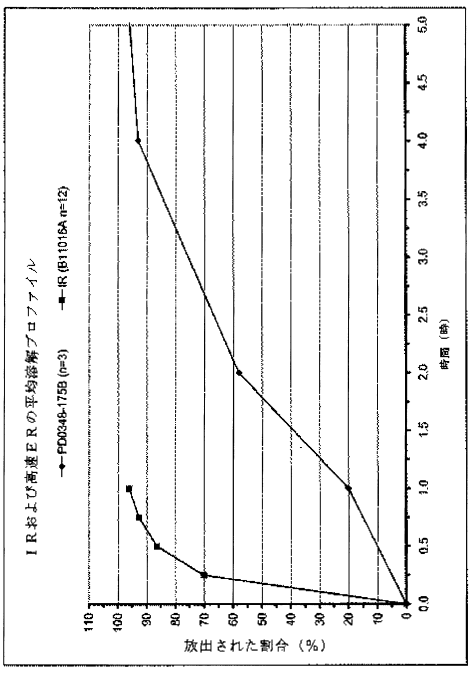

【図２２】



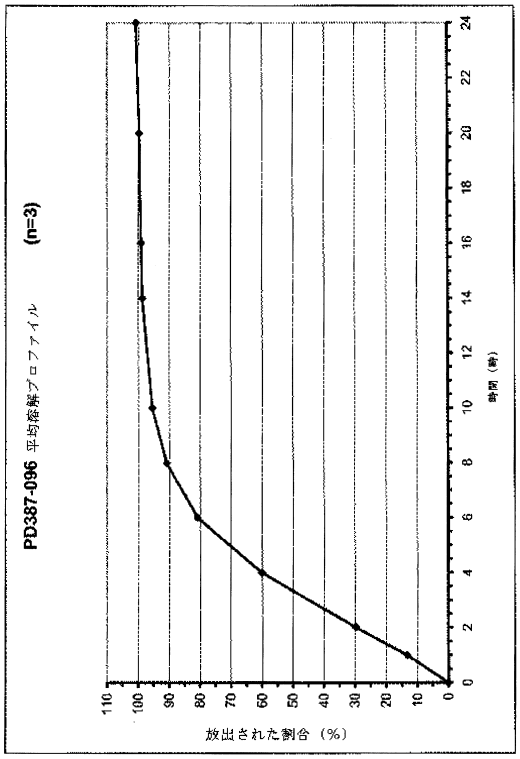

【図２３】



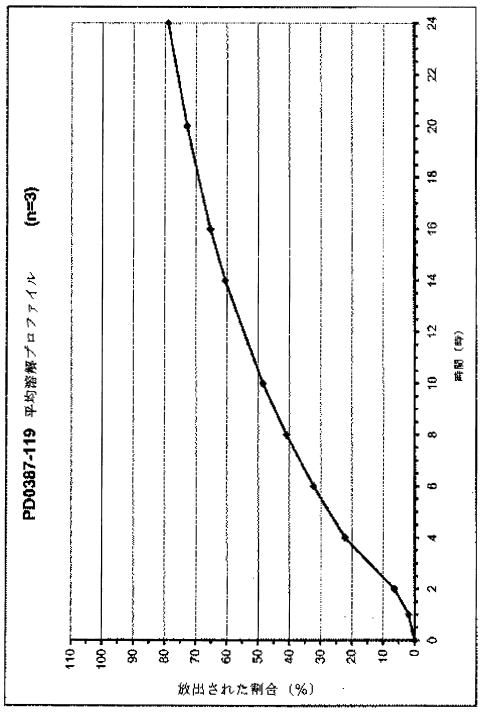

【図２４】



【図２５】


PD387-096 平均溶解プロファイル (n=3)
放出された割合（%）
時間（時）

【図２６】


PD0387-119 平均溶解プロファイル (n=3)
放出された割合（%）
時間（時）

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | FI | |
|---|---|---|---|---|
| ***A61K*** | ***47/44*** | ***(2017.01)*** | A61K | 47/44 |
| ***A61K*** | ***47/58*** | ***(2017.01)*** | A61K | 47/58 |
| ***A61K*** | ***9/22*** | ***(2006.01)*** | A61K | 9/22 |
| ***A61K*** | ***9/52*** | ***(2006.01)*** | A61K | 9/52 |
| ***A61K*** | ***9/14*** | ***(2006.01)*** | A61K | 9/14 |
| ***A61K*** | ***9/16*** | ***(2006.01)*** | A61K | 9/16 |
| ***A61P*** | ***25/24*** | ***(2006.01)*** | A61P | 25/24 |
| ***A61P*** | ***25/28*** | ***(2006.01)*** | A61P | 25/28 |
| *A61K* | *9/24* | *(2006.01)* | A61K | 9/24 |
| *A61K* | *9/26* | *(2006.01)* | A61K | 9/26 |
| *A61K* | *9/54* | *(2006.01)* | A61K | 9/54 |
| *A61K* | *9/56* | *(2006.01)* | A61K | 9/56 |

(72)発明者　バート，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　ビー.
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　福山　則明

(56)参考文献　特開２０１８－０９０６０１（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１０／１２７１２０（WO，Ａ１）
国際公開第２０１１／０４９３０９（WO，Ａ１）
国際公開第２００２／０８７５４９（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）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／００－３１／８０
Ａ６１Ｐ　　１／００－４３／００
Ａ６１Ｋ　　９／００－９／７２
Ａ６１Ｋ　４７／００－４７／６９
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ／ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）