

(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2008-520607

(P2008-520607A)

(43) 公表日 平成20年6月19日(2008.6.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/5375 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5375	4 C 0 5 6
<b>C 0 7 D 265/32 (2006.01)</b>	C 0 7 D 265/32	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/02	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-541794 (P2007-541794)	(71) 出願人	591002957
(86) (22) 出願日	平成17年11月16日 (2005.11.16)		スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ ション
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月18日 (2007.7.18)		SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/012368		アメリカ合衆国19101ペンシルベニア 州 フィラデルフィア、ポスト・オフィス ・ボックス7929、ワン・フランクリン ・プラザ
(87) 国際公開番号	W02006/053760		
(87) 国際公開日	平成18年5月26日 (2006.5.26)	(74) 代理人	100081422
(31) 優先権主張番号	0425445.4		弁理士 田中 光雄
(32) 優先日	平成16年11月18日 (2004.11.18)	(74) 代理人	100084146
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 山崎 宏
		(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 (+) - (2 S, 3 S) - 2 - (3-クロロフェニル) - 3, 5, 5-トリメチル-2-モルホ  
リノール配合の医薬組成物

## (57) 【要約】

(+) - (2 S, 3 S) - 2 - (3-クロロフェニル) - 3, 5, 5-トリメチル-2-  
モルホリノールあるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物の新規医薬組成物、特  
に持続放出性医薬組成物が開示される。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

式(Ⅰ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む持続放出性医薬組成物。

**【請求項 2】**

式(Ⅰ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む、ヒト対象に経口投与するための持続放出性医薬組成物。

**【請求項 3】**

式(Ⅰ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む医薬組成物であって、1日1回経口投与によりヒト対象に有効な治療用量の式(Ⅰ)の化合物を提供するために適用される組成物。

10

**【請求項 4】**

式(Ⅰ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む持続放出性医薬組成物であって、1日1回経口投与によりヒト対象に有効な治療用量の式(Ⅰ)の化合物を提供するために適用される組成物。

**【請求項 5】**

単位投与量が100mg～160mg(遊離塩基の重量として表示)の式(Ⅰ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む請求項1～4のいずれか1項記載の組成物。

**【請求項 6】**

少なくとも1つの酸性安定剤を含む請求項1～5のいずれか1項記載の組成物。

20

**【請求項 7】**

約50rpmの弁別パドル速度でのUSPII装置中、リン酸塩緩衝液(pH6.8)中に、約15%から約35%の間の式(Ⅰ)の化合物が1時間以内に、約35%から約65%の間の式(Ⅰ)の化合物が4時間以内に、約55%以上の式(Ⅰ)の化合物が8時間以内に溶解される、請求項1～6のいずれか1項記載の組成物。

**【請求項 8】**

錠剤のコアが1以上の律速ポリマー、1以上のフィラー、および少なくとも1つの酸性安定剤を含むマトリックス錠剤の形態の請求項1～7のいずれか1項記載の組成物。

**【請求項 9】**

律速ポリマーの量が約20%w/w～約50%w/wの範囲にある請求項8記載の組成物。

30

**【請求項 10】**

律速ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項8または9記載の組成物。

**【請求項 11】**

フィラーの量が約15%w/w～約70%w/wの範囲である請求項8～10のいずれか1項記載の組成物。

**【請求項 12】**

フィラーが微結晶性セルロースである請求項8～11のいずれか1項記載の組成物。

40

**【請求項 13】**

重硫酸ナトリウムが酸性安定剤として含まれる請求項8～12のいずれか1項記載の組成物。

**【請求項 14】**

重硫酸ナトリウムの量が約0.05%～約2%w/wの範囲である請求項13記載の組成物。

**【請求項 15】**

錠剤がフィルムコーティングされている請求項8～14のいずれか1項記載の組成物。

**【請求項 16】**

治療において用いられる請求項1～15のいずれか1項記載の組成物。

50

## 【請求項 17】

鬱病、疼痛、慢性疲労、肥満、不安障害および混合性抑鬱 - 不安障害から選択されるヒト対象における障害または病気の治療において用いられる請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 18】

鬱病、疼痛、慢性疲労、肥満、不安障害および混合性抑鬱 - 不安障害から選択される、ヒト対象における障害または病気を治療するための医薬の製造における請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の医薬組成物の使用。

## 【請求項 19】

鬱病、疼痛、慢性疲労、肥満、不安障害および混合性抑鬱 - 不安障害から選択されるヒト対象における障害または病気の治療法であって、前記対象に請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の医薬組成物を経口投与することを含む方法。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、(+) - (2S, 3S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 3, 5, 5 - トリメチル - 2 - モルホリノール（以下、「式 (I) の化合物」と記載）あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物の新規医薬組成物、特に、持続放出性医薬組成物に関する。

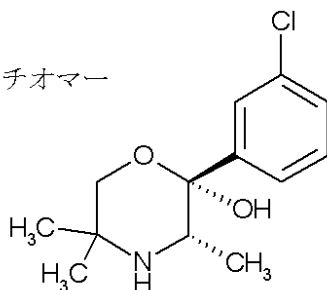
## 【背景技術】

20

## 【0002】

## 【化 1】

(+)-エナンチオマー



30

式 (I) の化合物ならびにその塩および溶媒和物は、鬱病（大鬱病性障害 (MDD)、双極性鬱病 (I 型および II 型)、大 (単極性) 鬱病および非典型的な特徴を持った鬱病（例えば、嗜眠、過食 / 肥満、睡眠過剰）を包含する）、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、肥満、片頭痛、疼痛（神経因性疼痛、例えば糖尿病性神経障害、坐骨神経痛、非特異性腰痛、多発性硬化症疼痛、線維筋痛、HIV 関連の神経障害、神経痛、例えば、ヘルペス後神経痛および三叉神経痛および身体外傷、切断、癌、毒素または慢性炎症性疾患の結果生じる疼痛を包含する）、性的機能不全（性的関心欠損症（低リビドー）、性的刺激または性的興奮欠損症、オルガスム不全、女性のオルガスム欠損症、男性のオルガスム欠損症、性的欲求低下障害 (HSDD)、女性の性的欲求障害 (FSDD) および SSRI クラスの抗うつ剤での治療により誘発される性的機能不全副作用を包含する）、パーキンソン病（運動欠損および / または運動障害、例えば、意図的動作においてゆっくりと能力的な障害が増大すること、震え、動作緩慢、運動過剰症（中程度および重度）、無動症、硬直、平衡感覚および調整の障害、ならびに体位の障害を包含するがこれに限定されないパーキンソン病の症状の緩和を包含する）、アルツハイマー病、あるいはコカインまたはニコチン含有（特にタバコ）製品に対する中毒 (WO 99 / 37305 および US 2003 - 0064988 ; どちらも Glaxo Group Limited) の治療において有用であることが開示されている。

40

## 【0003】

US 2003 - 0032643 (Glaxo Group Limited) は、式 (I) の化合物ならびにその塩および溶媒和物の季節性情動障害、慢性疲労、ナルコレプシ

50

ーおよび認識機能障害の治療における使用を開示している。

【0004】

US 2003 - 0083330 (Glaxo Group Limited) は、アルコール中毒の治療における式 (I) の化合物ならびにその塩および溶媒和物の使用を開示している。

【0005】

WO 00 / 51546 および WO 01 / 62257 (どちらも Sepracor Inc) は、ニューロンのモノアミン再取り込みの阻害により改善される障害、性的機能不全 (勃起障害を包含する)、情動障害 (鬱病、不安障害、注意欠陥多動性障害、双極性および躁病状態、性的機能不全、精神 - 性的機能不全、過食、肥満または体重増加、ナルコレプシー、慢性疲労症候群、季節性情動障害、月経前症候群、および薬物中毒または乱用を包含する)、ニコチン中毒、脳機能障害 (老年性認知症、アルツハイマー型認知症、記憶喪失、健忘症 / 健忘症候群、てんかん、意識障害、昏睡、注意力の低下、言語障害、パーキンソン病、レンノックス症候群、自閉性障害、自閉症、多動症候群、統合失調症、脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化症、脳静脈血栓症および頭部外傷を包含する)、てんかん、禁煙および失禁の治療におけるプロピオン代謝産物の使用を開示している。

10

【0006】

WO 2005 / 051395 (SmithKline Beecham Corporation) は、不安障害の治療または混合性不安 - 鬱病の治療における式 (I) の化合物ならびにその塩および溶媒和物の使用を開示している。

20

【0007】

WO 2005 / 053700 (SmithKline Beecham Corporation) は、下肢静止不能症候群 (RLS) の治療または周期性四肢運動障害 (PLMD) の治療における式 (I) の化合物ならびにその塩および溶媒和物の使用を開示している。

【特許文献1】WO 99 / 37305

【特許文献2】US 2003 - 0064988

【特許文献3】US 2003 - 0032643

【特許文献4】US 2003 - 0083330

【特許文献5】WO 00 / 51546

30

【特許文献6】WO 01 / 62257

【特許文献7】WO 2005 / 051395

【特許文献8】WO 2005 / 053700

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物の医薬組成物を提供することであり、前記組成物は、有効な治療用量の式 (I) の化合物をヒト対象に 1 日 1 回の経口投与により提供するために投与される。

【0009】

従って、本発明の一態様において、式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む持続放出性医薬組成物が提供される。

40

【0010】

本発明のもう一つ別の態様において、式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む医薬組成物をヒト対象に経口投与するための持続放出性医薬組成物が提供される。

【0011】

本発明のもう一つ別の態様において、持続放出性医薬組成物であって、1 日 1 回の経口投与によりヒト対象に有効な治療用量の式 (I) の化合物を提供するために投与される医薬組成物が提供される。

50

## 【 0 0 1 2 】

もうひとつ別の態様において、不安、混合性抑鬱 - 不安障害も包含する、ヒト対象における前記障害および病気の治療法であって、前記対象に前記の持続放出性医薬組成物を投与することを含む治療法が提供される。

## 【 0 0 1 3 】

もうひとつ別の態様において、前記ヒト対象における障害および病気の治療用医薬の製造における前記持続放出性医薬組成物の使用が提供される。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 1 4 】

本明細書において用いられる場合、「医薬的に許容される」とは、ヒトおよび獣医学的用途の両方を包含する：例えば、「医薬的に許容される」とは、獣医学的に許容される化合物を包含する。

10

## 【 0 0 1 5 】

式 ( I ) の化合物あるいはその塩または溶媒和物は、エナンチオマー的に純粋な形態において本発明の組成物内に含まれる。

## 【 0 0 1 6 】

本明細書において用いられる場合、「エナンチオマー的に純粋」とは、組成物が約 95 重量 % を超える ( 2 S , 3 S ) エナンチオマー、さらに好ましくは約 99 重量 % を超える ( 2 S , 3 S ) エナンチオマー、最も好ましくは 99.5 重量 % を超える ( 2 S , 3 S ) エナンチオマーを含有することを意味し、前記重量 % は本発明の式 ( I ) の化合物およびそのすべてのジアステレオマーの合計重量基準である。

20

## 【 0 0 1 7 】

本発明の医薬組成物における使用に好適なのは、式 ( I ) の化合物の医薬的に許容される塩または溶媒和物、特に、米国特許第 6 , 3 4 2 , 4 9 6 B 1 号、米国特許第 6 , 3 3 7 , 3 2 8 B 1 号、米国特許第 6 , 3 9 1 , 8 7 5 B 1 号、米国特許第 6 , 2 7 4 , 5 7 9 B 1 号、米国特許出願公開番号 2 0 0 2 / 0 0 5 2 3 4 0 A 1、2 0 0 2 / 0 0 5 2 3 4 1 A 1、および 2 0 0 3 / 0 0 2 7 8 2 7 A 1、ならびに WO 0 1 / 6 2 2 5 7、WO 9 9 / 3 7 3 0 5、WO 0 0 / 5 1 5 4 6 および WO 0 1 / 6 2 2 5 7 に記載されているものである。好適な医薬的に許容される塩は、塩酸塩、硫酸水素塩および他の硫酸塩、リン酸水素塩および他のリン酸塩、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩などが挙げられるが、これらに限定されない。これらのうち、( + ) - ( 2 S , 3 S ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - 2 - モルホリノール塩酸塩が特に好ましい。

30

## 【 0 0 1 8 】

式 ( I ) の化合物あるいはその塩または溶媒和物は、WO 9 9 / 3 7 3 0 5、US 2 0 0 3 - 0 0 6 4 9 8 8、US 2 0 0 3 - 0 0 3 2 6 4 3 および US 2 0 0 3 - 0 0 2 7 8 2 7 (すべて Glaxo Group Limited) に記載されている手順にしたがって、あるいは WO 0 0 / 5 1 5 4 6 および WO 0 1 / 6 2 2 5 7 (どちらも Sepracor Inc.) に記載されている手順に従って、あるいは WO 2 0 0 5 / 0 4 0 1 4 1 および WO 2 0 0 5 / 0 4 0 1 4 0 (どちらも SmithKline Beecham Corporation) に記載されている手順に従って、単離形態において、好ましくはエナンチオマー的に純粋な形態において調製することができる。

40

## 【 0 0 1 9 】

一実施態様において、本発明は、治療される病気または障害が鬱病、疼痛、慢性疲労、肥満、不安障害および混合性鬱病 - 不安障害から選択される、前記定義の本発明の医薬組成物の使用法である。

## 【 0 0 2 0 】

一実施態様において、本発明は、治療される病気または障害が鬱病である前記定義の本発明の医薬組成物の使用法である。

## 【 0 0 2 1 】

50

一実施態様において、本発明は、治療される病気または障害が疼痛である前記定義の本発明の医薬組成物の使用法である。

【0022】

一実施態様において、本発明は、治療される病気または障害が肥満である前記定義の本発明の医薬組成物の使用法である。

【0023】

所望の治療効果を達成するために必要な式(I)の化合物あるいはその塩または溶媒和物の量(有効な治療用量)は、もちろん多くの因子、例えば、治療される具体的な障害または病気、投与様式および治療される受容者に依存する。一般に、1日量(1日1回量として投与)は、約0.15~約1.2 mg/kg、または約0.15~2.4 mg/kg、または約0.3~2.5 mg/kgの範囲である。医師により指示されるある状況において、用量は1日を通して分割量として投与することができる。

10

【0024】

式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物の医薬組成物は、1以上の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含むであろう。担体、希釈剤および賦形剤は、もちろん、処方他の成分と適合性であるという意味で許容されなければならない、受容者に対して有害であってはならない。担体は、活性成分とともに経口投与される単位投与処方として、例えば、10 mg、20 mg、40 mg、60 mg、80 mg、100 mg、120 mg、140 mg、150 mg、または160 mgの式(I)の化合物あるいはその塩または溶媒和物を含有する錠剤として処方される。本発明の一実施態様において、組成物は、10~80 mg、または20~100 mg、または40~120 mg、または60~140 mg、または80~140 mg、または80~160 mg、または100~160 mg(すべて遊離塩基の重量として表示)の式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含有する。もう一つ別の実施態様において、組成物は、180~240 mg(遊離塩基の重量として表示)の式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含有する。

20

【0025】

固体経口組成物は、通常のブレンド、充填または打錠法により調製することができる。繰り返しブレンド操作を用いて、大量のフィラーを用いる組成物全体にわたって活性成分を分散させることができる。このような操作はもちろん当該分野において一般的である。錠剤は通常の調剤例において周知の方法に従ってコーティングすることができる。

30

【0026】

組成物は、望ましいならば、使用説明書が添付されたパックの形態であってよい。

【0027】

本発明における使用に好適な組成物は、したがって、式(I)の化合物を1日1回経口投与するための、持続放出性固体投与処方、任意にフィルムコーティングされた固体投与処方、特に錠剤およびカプセル処方を包含する。

【0028】

持続放出は、典型的には、持続放出性マトリックスを使用し、通常、錠剤形態、例えば、崩壊性、非崩壊性または浸食性マトリックスにおいて提供される。持続放出を達成するための別の方法は当業者に周知であり、拡散コア、ビーズ処方またはバリアーコート錠剤を包含する。

40

【0029】

スキーム1は水溶液中の式(I)の化合物(室温で3~4週間貯蔵)の推定される崩壊を表す：

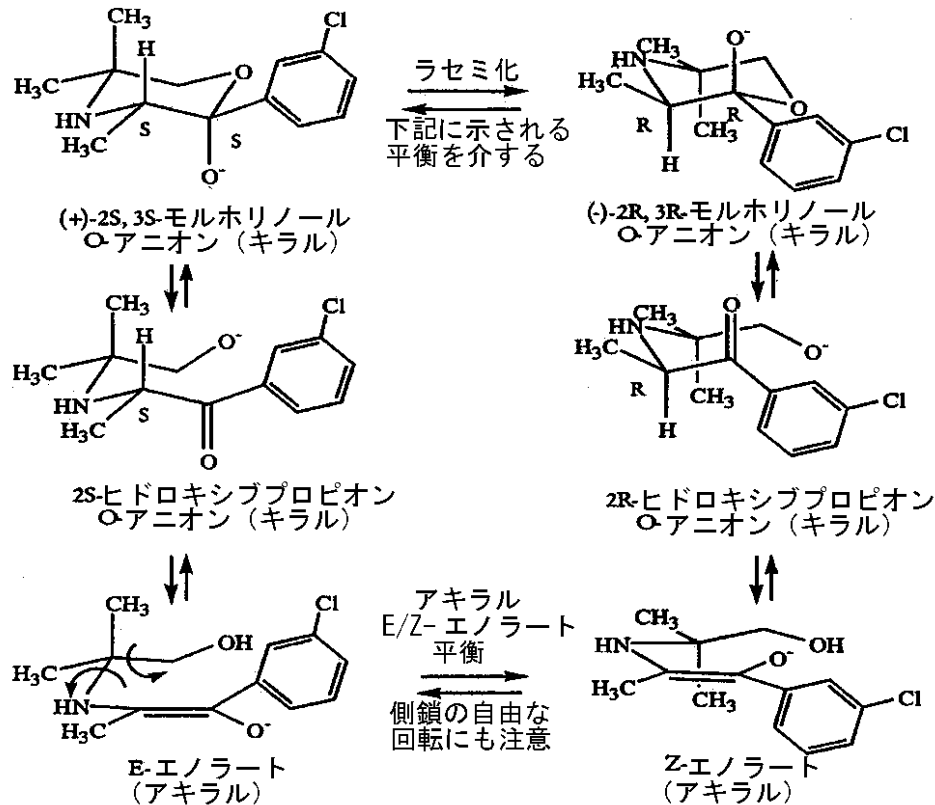
スキーム1

## 【化 2】

溶液安定性 (RT 3-4 週間)

pH 1-5 安定

pH 6-10 ラセミ化

pH  $\geq 11$  ラセミ化/分解

10

20

## 【0030】

式 (I) の化合物の分解経路は、モルホリノール環の開環を経て進行し、これによりキラル反転も起こり、式 (I) の化合物の (2R, 3R) - エナンチオマーが形成され、最終的にラセミ化が起これと考えられる。製剤原料としての式 (I) の化合物は単独で比較的安定であるが、通常の医薬賦形剤、熱、または湿分を用いてを配合した後、分解し得る。

30

## 【0031】

(2R, 3R) - エナンチオマーおよび分解生成物の処方は、酸性環境において減少し、従って、本発明の持続放出性医薬組成物の物理的および化学的安定性を維持するためには、これらは酸性安定剤を含有するのが好適であることも判明した。

## 【0032】

酸性安定剤の正確な性質および量は、(2R, 3R) エナンチオマーの形成が防止され、安定剤が存在する任意の律速ポリマーに対して悪影響 (例えば、分解) を及ぼさないようなものである必要がある。例えば、少なすぎる酸性安定剤、または局所的に高い pH 環境は、(2R, 3R) エナンチオマーの形成に対して十分な防御をもたらさず、一方、多すぎる酸性安定剤、または局所的に低い pH 環境は、(2R, 3R) エナンチオマーの形成に対して防御し得るが、直ちにまたは長時間にわたって、存在する任意の律速ポリマーの分解を引き起こす可能性を有する。存在する任意の律速ポリマーの分解の結果、機能が失われ、従って活性成分の放出速度が増大し、制御不能および過量放出 (dose dumping) の可能性がある。

40

## 【0033】

好適には、酸性安定剤はそれ自体安定であり、不揮発性で、活性製剤原料および賦形剤

50

と適合性であり、典型的には好適な酸性ミクロ環境を提供する。好適な酸性安定剤は、クエン酸、L-システインHCl、グリシンHCl、塩酸、リンゴ酸、硝酸、リン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム、硫酸、酒石酸、アルギン酸、エタンジスルホン酸、1,2-エチレンジアミン二塩酸塩、およびイセチオン酸を包含し、これらは単独または組み合わせで用いられる。

#### 【0034】

前記酸安定剤はすべて式(I)の化合物の持続放出性処方の安定化における使用に好適であるが、典型的に2.5~3.5(5mlの水中1錠のスラリーについて)のpH範囲の酸性環境を作るので、これらを医薬処方中に含めることは、その反応性、揮発性、および/または安全性のために潜在的欠点がある。その使用の欠点は、製造中の装置の腐蝕、これらの物質の取り扱いおよび貯蔵中の安全性、臭気、変色、および処方内での付加物の形成を包含する。

#### 【0035】

驚くべきことに、重硫酸ナトリウム、硫酸の一ナトリウム塩(硫酸水素ナトリウムおよび重硫酸ナトリウムともいう)は、前記酸と等しい水素イオン濃度で持続放出性処方において式(I)の化合物の向上された安定性を提供することが見出された。

#### 【0036】

マトリックス処方において酸性安定剤として重硫酸ナトリウムを使用すると、以下の表1に示されるように、標準(または酸)の等量の硫酸よりも50%少ない全不純物および46%少ない(2R, 3R)エナンチオマーが得られた。加えて、重硫酸ナトリウムの使用は、固体であり(取り扱いの危険性を最小限にする)、非腐食性であり、また不揮発性であり、酸化防止活性も有する他の酸と比較して反応性が低下している点で著しい利点を有する。重硫酸ナトリウムは無水形態( $\text{NaHSO}_4$ )または一水和物( $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )として商業的に入手可能であり、このいずれかを使用することができる。

#### 【表1】

表1: 不純物および(2R, 3R)-エナンチオマーの合計量に関する硫酸および重硫酸ナトリウムの比較

安定剤	貯蔵条件	時間	合計不純物 % a/a	(2R, 3R)-エ ナンチオマー % a/a
硫酸 0.3% w/w	40°C/75% RH	6ヶ月	0.35	0.48
重硫酸ナトリウム 0.8% w/w	40°C/75% RH	6ヶ月	0.17	0.27

% a/aはクロマトグラフィートレースにおける活性物質のピーク面積と比較したピーク面積のパーセンテージを表す。

#### 【0037】

重硫酸カリウムは、もう一つ別の酸性安定剤であり、これも類似した利点をもたらすことが期待される。かかる安定化を達成するために持続放出性処方において使用される重硫酸カリウムの量は、典型的には以下に記載される重硫酸ナトリウムの量と同じである。

#### 【0038】

経口投与用錠剤およびカプセルは、通常、単位投与形態において提供され、通常の賦形剤、例えば、結合剤、フィラー、希釈剤、錠剤化剤(圧縮助剤)、滑剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、および湿潤剤を含有する。

#### 【0039】

マトリックス処方

典型的なマトリックス処方は錠剤、例えば水性フィルムコーティングされた錠剤であって、単層を含むものである。典型的には、錠剤は直径約5mmから15mmの間の円形錠剤または約12~17mm×5~7.7mmのカプセル型錠剤であってよい。



## 【 0 0 4 0 】

調製法：製剤原料を一般にブレンドし、律速ポリマーを含む医薬的に許容される賦形剤とともに湿式造粒する。酸性安定剤を他の造粒賦形剤（例えば、アルギン酸）に直接添加するか、またはまず精製水（例えば、重硫酸ナトリウム、硫酸）中に溶解させて、造粒溶液を製造し、通常の加工技術、例えば、高剪断または流動床法のいずれかにより顆粒を製造し、続いて乾燥、粉碎、ブレンド、圧縮、および任意にコーティングを行う。錠剤を当該分野において周知の方法にしたがってコーティングすることができる。放出速度は、ポリマー等級およびレベル、賦形剤の種類およびレベル、ならびに異なる放出速度を有する多層の組み入れの変更によりさらに制御することができる。律速ポリマーの量に対応して調節しながら、製剤原料の量を増大させ、賦形剤の量を減少させることにより、用量を変更することができる。別法として、類似した表面積対体積比を維持しつつ、必要に応じて重量を増大または減少させて圧縮ブレンドを圧縮することができる。

10

## 【 0 0 4 1 】

好適な律速ポリマーは、pH依存性であっても、あるいはpH非依存性であってもよく：脂肪族ポリエステル（ポリ乳酸ポリグリコール酸、ポリヒドロキシブチレート、ポリ吉草酸およびポリカプロラク톤のホモポリマーおよびコポリマー）、カーボマー、カルナウバワックス、カラギーナン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、乳化ワックス、エチルセルロース、グリセロールモノステアレート、グリセロールパルミトステアレート、グリセリルベヘネート、グアーガム、水素化ヒマシ油、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリエチレングリコール、ポリアミド、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、ポリビニルアセテートフタレート、アルギン酸ナトリウム、およびキサンタンガムを包含する。マトリックス処方において用いられる律速ポリマーの具体例は、適当な等級のヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、Methocel E4MCR（Dow）またはMetolose 60SH 4000（Shinetsu））である。典型的には、マトリックス処方は、約20% w/wから約50% w/wの間、例えば、約25% w/wから約45% w/w（錠剤コアの合計重量基準）の間の律速ポリマーを含有する。

20

30

## 【 0 0 4 2 】

任意の結合剤の例としては、アカシア、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、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エチルセルロース、ゼラチン、液状グルコース、グアーガム、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、珪酸マグネシウムアルミニウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポリメタクリレート、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、ソルビトール、デンプンシロップ、およびトラガカントが挙げられる。

## 【 0 0 4 3 】

フィラーの例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、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、圧縮用砂糖、製菓用砂糖、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、二塩基性リン酸カルシウム、フルクトース、グリセリルパルミトステアレート、グリシン、水素化植物油1型、カオリン、ラクトース、トウモロコシデンプン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶性セルロース、ポリメタクリレート、塩化カリウム、粉末化セルロース、アルファ化デンプン、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、シュークロース、糖球（sugar sphere）、タルク、三塩基性リン酸カルシウム、キシリトールが挙げられる。マトリックス処方において用いられるフィラーの具体例は、微結晶性セルロースである。典型的には、マトリックス処方は、約15% w/wから約70% w/wの間のフィラー、例えば

40

50

、約 20 % w / w から約 65 % w / w の間、例えば、約 30 % w / w から約 60 % w / w の間（錠剤コアの合計重量基準）のフィラーを含有する。より多量の活性成分、例えば、> 140 mg の活性化合物（等しい量の遊離塩基として表示）を含有する処方は、典型的にはより少ない量、例えば、約 10 % w / w から約 60 % w / w の間のフィラーを含有し得る。

【0044】

滑剤の例としては、ステアリン酸カルシウム、グリセリルモノステアレート、グリセリルパルミトステアレート、ステアリン酸マグネシウム、微結晶性セルロース、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、タルク、およびステアリン酸亜鉛が挙げられる。マトリックス処方において用いられる滑剤の具体例は、ステアリン酸マグネシウムである。

10

【0045】

流動促進剤の例としては、コロイド状二酸化珪素、粉末化セルロース、三珪酸マグネシウム、二酸化珪素、およびタルクが挙げられる。

【0046】

典型的には、マトリックス処方は、約 0.5 % から約 5 % の間、例えば、約 0.5 % から約 2 % の間の滑剤および / または流動促進剤を含有する（錠剤コアの合計重量基準）。

【0047】

典型的には、酸性安定剤がアルギン酸（持続放出特性に対する寄与ならびに安定剤としての作用の二重目的を有する）である場合、持続放出性マトリックス錠剤コア中に約 5 % ~ 約 30 % w / w の範囲で組み入れることができる。

20

【0048】

典型的には、酸性安定剤は、持続放出性マトリックス錠剤コア中に、約 0.2 % ~ 約 20 % w / w、例えば、約 1 % ~ 約 18 %、例えば、約 1 % ~ 約 15 %、例えば約 1 % ~ 約 5 %、例えば、約 5 % ~ 約 15 % w / w、例えば約 1 %、例えば約 3 %、例えば約 5 %、例えば約 10 % w / w の範囲で組み入れられる（錠剤コアの合計重量基準）。

【0049】

典型的には、重硫酸ナトリウムは持続放出性マトリックス錠剤コア中に、約 0.05 % ~ 約 2 % w / w、例えば約 0.2 % ~ 約 1.8 %、例えば約 0.5 % ~ 約 1.5 % w / w、例えば約 1 % w / w、例えば約 0.2 % ~ 約 5 % の範囲で組み入れられる（錠剤コアの合計重量基準）。

30

【0050】

典型的には、重硫酸ナトリウムは持続放出性マトリックス錠剤コア中、律速ポリマーの約 0.5 % ~ 約 10 % w / w、例えば約 1 % ~ 約 7 % w / w、例えば約 1 % から約 5 % w / w、例えば約 2 % ~ 約 4 % w / w、例えば約 2 % w / w、または例えば約 3 % w / w の量で存在する。

【0051】

本発明の一実施態様において、式（I）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を律速ポリマー、フィラー、および酸性安定剤としての重硫酸ナトリウムとともに含む持続放出性医薬組成物が提供される。

40

【0052】

本発明の一実施態様において、式（I）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を、律速ポリマーとしてのヒドロキシプロピルメチルセルロース、フィラーとしての微結晶性セルロース、および酸性安定剤としての重硫酸ナトリウムとともに含む持続放出性医薬組成物が提供される。

【0053】

拡散コア処方

典型的な体裁は、錠剤、例えば、コーティングされた錠剤で、錠剤表面の一面または両面に穿孔された孔を有するものである。錠剤は、典型的には円形で、5 mm から 15 mm の間の直径を有するものである。

50

## 【 0 0 5 4 】

調製法：製剤原料をブレンドし、医薬的に許容される賦形剤、例えば律速ポリマーとともに湿式造粒する。酸性安定剤は他の造粒賦形剤（例えば、アルギン酸）に直接添加されるか、またはまず精製水（例えば、重硫酸ナトリウム、硫酸）中に溶解されて、造粒溶液が製造される。通常の加工技術、例えば、高剪断または流動床法のいずれかにより顆粒を製造し、続いて乾燥、粉碎、ブレンド、および圧縮を行う。錠剤コアを次いで律速ポリマーでコーティングし、コアとポリマー層間のバリアコート、ならびに必要な場合は最終着色水性フィルムコートを含めることができる。乾燥工程をコーティング後に含めて、トラップされた湿分を除去し、安定性をさらに向上させる。次いで、錠剤表面の一面または両面のいずれかに穿孔して、表面積を制御することにより、医薬放出速度を調節する（例えば、開口部が大きいほど放出速度が速くなる）。開口部は一般的に円形であるが、任意の形状であってよく、典型的には約 0.5 mm ~ 約 8 mm の範囲のサイズであり、好適には約 5 mm の円形である。放出速度は、錠剤コア中に存在するポリマー等級およびレベル、賦形剤の種類およびレベル、ならびにコート中のポリマーの等級およびレベルの変更によりさらに制御することができる。開口部のサイズを対応して調節しながら、造粒における製剤原料の量を増大させ、賦形剤の量を減少させることにより、用量を変更することができる。

10

## 【 0 0 5 5 】

コーティングに好適な律速ポリマーは、pH 依存性であっても、あるいは pH 非依存性であってもよく：セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリアミド、ポリメタクリレート、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、およびポリ吉草酸またはエステルホモポリマーおよびコポリマー、ならびにポリカプロラク톤を包含する。典型的には、コーティングの律速ポリマーは、約 5 % w/w から 25 % w/w の間、たとえば約 5 % w/w から約 20 % w/w の間、例えば、約 5 % w/w から約 15 % w/w の間の量で存在する（処方合計重量基準）。

20

## 【 0 0 5 6 】

必要ならば、可塑剤または粘着防止剤の添加によりコーティングを修飾することができる。この目的に好適な物質は、ワックス物質、例えば、グリセリド、例えば、グリセリドモノステアレート、オレイン酸、クエン酸トリエチル、および DBS を包含する。

30

## 【 0 0 5 7 】

錠剤コア中に含めるのに好適な律速ポリマーとしては：脂肪族ポリエステル（ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシブチレート、ポリ吉草酸およびポリカプロラク톤のホモポリマーおよびコポリマー）、アルギン酸、カーボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルナウバワックス、カラギーナン、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、グリセロールモノステアレート、グリセロールパルミトステアレート、グリセリルベヘネート、グアガム、ヒドロキシエチルセルロース、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、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、アルギン酸ナトリウム、およびキサンタンガムが挙げられる。典型的には、拡散 - コア処方、錠剤コア中、約 10 % w/w から約 50 % w/w の間、例えば、約 10 % w/w から約 45 % w/w の間、例えば、約 20 % から約 35 % w/w の間の律速ポリマーを含有する（錠剤コアの合計重量基準）。

40

## 【 0 0 5 8 】

好適な結合剤、フィラー、滑剤および流動促進剤の例は前述の通りである。

## 【 0 0 5 9 】

典型的には、酸性安定剤がアルギン酸（持続放出特性に寄与すること、ならびに安定剤として作用することの二重の目的を有し得る）である場合、これは拡散 - コア処方中に約 5 % から約 30 % w/w の範囲で組み入れることができる。

50

## 【 0 0 6 0 】

典型的には、酸性安定剤は拡散 - コア処方中に、約 0 . 2 % ~ 約 2 0 % w / w の範囲、例えば約 1 % ~ 約 1 8 %、例えば約 1 % ~ 約 1 5 %、例えば約 1 % ~ 5 %、例えば約 5 % ~ 約 1 5 % w / w、例えば約 1 %、例えば約 3 %、または例えば約 5 %、または例えば約 1 0 % w / w (錠剤コアの合計重量基準) で組み入れることができる。

## 【 0 0 6 1 】

典型的には、重硫酸ナトリウムは拡散 - コア処方中に、約 0 . 0 5 % ~ 約 2 % w / w の範囲、例えば約 0 . 2 % ~ 約 1 . 8 %、例えば約 0 . 5 % ~ 約 1 . 5 % w / w、例えば約 1 % w / w、たとえば約 0 . 2 % ~ 約 5 % (錠剤コアの合計重量基準) で組み入れることができる。

10

## 【 0 0 6 2 】

## ビーズ処方

典型的な体裁は、多層ビーズを含むカプセルである。必要とされる用量は、カプセル中の充填重量を変更することにより提供される。

## 【 0 0 6 3 】

調製法：活性成分を酸安定剤および結合剤 (典型的には、約 1 % w / w ~ 約 1 5 % w / w、たとえば約 2 % ~ 約 1 5 %、または例えば約 1 % から約 3 % の間の範囲) の存在下で水中に溶解させ、ノンパレイルビーズ上に、約 2 0 ~ 6 0 % w / w (例えば、約 3 0 % w / w) の薬剤装填量でスプレーする。バリアコートを次いで薬剤層 (例えば、HPMC) 上に、典型的には約 1 ~ 5 % w / w の範囲、好適には約 2 ~ 5 % w / w、例えば約 3 % w / w) で適用して、律速ポリマー層から薬剤層を分離して、活性成分の安定性をさらに向上させる。律速ポリマー層 (例えば、エチルセルロース) (典型的には約 5 % w / w から約 2 5 % w / w の間、例えば約 5 % w / w から約 2 0 % w / w の間、例えば約 5 % w / w から約 1 5 % w / w の間、好適には約 8 % w / w) を次いでビーズに適用して放出を制御し、さらなる処理の間の粘着を防止し、着色顔料の添加を含む美的目的のために、続いて任意のトップコート (例えば、Opadry) を適用する。ビーズを次いで乾燥して、トラップされた湿分を除去して、活性成分の安定性をさらに向上させる。ビーズをカプセル中に充填して、必要とされる用量を提供する。律速ポリマーのレベルを変更するか、あるいはポリマー - コーティングされたビーズを、ポリマー層を有さない即時放出ビーズ、またはコーティングされたビーズの任意の他の組み合わせと混合することにより、放出特性をさらに変更することができる。

20

30

## 【 0 0 6 4 】

好適なノンパレイル支持体は、糖またはセルロース球を、4 0 ~ 6 0 メッシュから 1 4 ~ 1 8 メッシュの範囲で、好ましくは 3 5 ~ 4 0 メッシュから 1 8 ~ 2 0 メッシュ糖球を含む。

## 【 0 0 6 5 】

好適な結合剤としては：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、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エチルセルロース、ゼラチン、液状グルコース、グアーガム、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、珪酸マグネシウムアルミニウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポリメタクリレート、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン、シロップ、およびトラガカントが挙げられる。特に好適な結合剤はポリビニルピロリドンである。

40

## 【 0 0 6 6 】

サブコーティング / バリア層の好適な成分は：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、デキストレート、デキストリン、デキストロース、ゼラチン、液状グルコース、グアーガム、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、珪酸マグネシウムアルミニウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポリメタクリレート、ポリエチレン

50

リコール、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、ソルビトール、シュークロースデンプン、シロップ、およびトラガカントを包含する。特に好適なのは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0067】

好適な律速ポリマーはpH依存性であっても、pH非依存性であってもよく：セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、エチルセルロース、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、ポリビニルアセテートフタレート、ポリアミド、ポリメタクリレート、およびポリ乳酸ポリグリコール酸、ポリヒドロキシブチレート、ポリ吉草酸およびポリカプロラク톤のホモポリマーおよびコポリマーを包含する。

10

【0068】

必要ならば、可塑剤または粘着防止剤を添加することにより腐食性コーティングを修飾することができる。この目的に好適な物質としては、ワックス状物質、例えば、グリセリド、例えば、グリセリルモノステアレート、オレイン酸、クエン酸トリエチル、およびDBSが挙げられる。

【0069】

典型的には、酸性安定剤はビーズ処方中に、約0.01% w/w ~ 約2% w/w、例えば約0.01% w/w ~ 約1.5% w/w、例えば約0.01% ~ 約0.5% w/w、または例えば約0.1% w/w ~ 約1.5% w/wの範囲で組み入れられる（全ビーズ重量基準）。

20

【0070】

典型的には、重硫酸ナトリウムはビーズ処方中に、約0.1% w/w ~ 約1.5% w/w、例えば約0.1% w/w ~ 約1% w/w、例えば約0.2% w/w ~ 0.4% w/wの範囲で組み入れられる（全ビーズ重量基準）。

【0071】

好適なカプセルは、ハードカプセル、例えば、ゼラチン、セルロースおよびサイズ0 ~ 4の範囲の低湿分カプセルを含む。

【0072】

別法として、圧縮前に通常の医薬賦形剤とブレンドすることにより、ビーズを圧縮して錠剤にすることができる。結果として得られた錠剤を次いでコーティングすることができる。錠剤は急速に崩壊して、コーティングされたビーズを放出する。

30

【0073】

かかる錠剤に好適なフィラーの例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、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、圧縮用砂糖、製薬用砂糖、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、二塩基性リン酸カルシウム、フルクトース、グリセリルパルミトステアレート、グリシン、水素化植物油1型、カオリン、ラクトース、トウモロコシデンプン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶性セルロース、ポリメタクリレート、塩化カリウム、粉末化セルロース、アルファ化デンプン、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、シュークロース、糖球、タルク、三塩基性リン酸カルシウム、およびキシリトールが挙げられる。典型的には、かかる錠剤は、約15% w/wから約70% w/wの間のフィラー、例えば、約20% w/wから約65% w/wの間、たとえば約30% w/wから約60% w/wの間のフィラーを含有する（全錠剤重量基準）。

40

【0074】

かかる錠剤の好適な崩壊剤（典型的には、全錠剤重量基準で、約0.5% w/w ~ 約10% w/w、例えば約2% w/w ~ 約8% w/w、たとえば約3% w/w ~ 約7% w/wの範囲で使用される）の例としては、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、珪酸マグネシウムアルミニウム、微結晶性セルロース、メチルセルロース、アルファ化デンプン、およびデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられる。

50

## 【 0 0 7 5 】

かかる錠剤の好適な滑剤および流動促進剤の例は前述のとおりである。

## 【 0 0 7 6 】

処方例

以下の非制限的实施例は、本発明の好適な持続放出性医薬組成物を説明する。

## 【 0 0 7 7 】

マトリックス処方

典型的には、マトリックス処方は、約 20 % w / w から約 50 % w / w の間の律速ポリマー（錠剤コアの合計重量基準）、例えば約 25 % w / w から約 45 % w / w の間の律速ポリマー（好適には HPM C）を使用する。典型的には、単一の律速ポリマーが用いられるが、加えて、2 以上（好適には 2）の異なる律速ポリマーを使用することができる（2 以上（好適には 2）の異なるグレードの同じポリマーの使用を包含する）。典型的には、単一の担体を使用されるが、加えて、2 以上（好適には 2）の異なる担体を使用できる。酸性安定剤の組み合わせを使用できるが、典型的には、単一の酸性安定剤が使用される。

10

## [ 実施例 1 ]

## 【 0 0 7 8 】

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	22.86 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	176.20
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur /USNF	120.25
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur /USNF	2.44
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : OY-S-28876	13.00
合計	338.00

20

30

(\*) 20 mg の式 (I) の化合物に相当

## [ 実施例 2 ]

## 【 0 0 7 9 】

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	45.72 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph	159.84
. Eur /USNF	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel	113.75
E4M CR) Ph. Eur/USNF	
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	2.44
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : OY-S-28876	13.00
合計	338.00

10

(\*) 40mg の式 (I) の化合物に相当

[ 実施例 3 ]

【 0080 】

20

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	68.58 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph	153.23
. Eur /USNF	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel	97.50
E4M CR) Ph. Eur/USNF	
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	2.44
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : OY-S-28876	13.00
合計	338.00

30

(\*) 60mg の式 (I) の化合物に相当。

[ 実施例 4 ]

【 0081 】

40

成分	量／単位 (m g)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	91.44 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	130.37
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	97.50
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	2.44
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : OY-S-28876	13.00
合計	338.00

10

(\*) 80mg の式 (I) の化合物に相当

[ 実施例 1 B ]

【 0082 】

20

成分	量／単位 (m g)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	22.86 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	175.80
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	120.36
重硫酸ナトリウム	2.73
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	3.25
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : YS-1R-7003	9.75
合計	334.75

30

(\*) 20mg の式 (I) の化合物に相当

[ 実施例 2 B ]

【 0083 】

40



成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	45.72 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	175.80
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	120.36
重硫酸ナトリウム	2.73
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	3.25
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : YS-1R-7003	9.75
合計	334.75

10

( \*) 40 mg の式 (I) の化合物に相当

[ 実施例 3 B ]

【 0084 】

20

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	68.58 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	152.94
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	97.50
重硫酸ナトリウム	2.73
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	3.25
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : YS-1R-7003	9.75
合計	334.75

30

( \*) 60 mg の式 (I) の化合物に相当

[ 実施例 4 B ]

【 0085 】

40

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	91.44 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	130.08
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	97.50
重硫酸ナトリウム	2.73
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	3.25
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : YS-1R-7003	9.75
合計	334.75

10

(\*) 80mg の式 (I) の化合物に相当

[ 実施例 1 C ]

【 0086 】

20

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	22.86 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	175.39
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	120.25
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	3.25
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : YS-1R-7003	13.00
合計	338.00

30

(\*) 20mg の式 (I) の化合物に相当

[ 実施例 2 C ]

【 0087 】

40

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	45.72 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	159.03
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	113.75
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	3.25
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : YS-1R-7003	13.00
合計	338.00

10

( \*) 40 mg の式 (I) の化合物に相当

[ 実施例 3 C ]

【 0088 】

20

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	68.58 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	152.42
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	97.50
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	3.25
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White : YS-1R-7003	13.00
合計	338.00

30

( \*) 60 mg の式 (I) の化合物に相当

[ 実施例 4 C ]

【 0089 】

40

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	91.44 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	129.56
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	97.50
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	3.25
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White :YS-1R-7003	13.00
合計	338.00

10

(\*) 80mg の式 (I) の化合物に相当

20

[ 実施例 5 ]

【 0090 】

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	11.43 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	160.87
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	146.25
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	3.25
合計	325.05
錠剤コーティング	
Opadry White :YS-1R-7003	9.75
合計	334.80

30

(\*) 10mg の式 (I) の化合物に相当

40

[ 実施例 6 ]

【 0091 】

成分	量／単位 (mg)
錠剤コア	
式 (I) . HCl	11.43 (*)
微結晶性セルロース (Avicel PH102) Ph. Eur /USNF	169.10
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) Ph. Eur/USNF	137.97
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去) Ph. Eur	適量
ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur/USNF	3.25
合計	325.00
錠剤コーティング	
Opadry White :YS-1R-7003	13.00
合計	338.00

10

(\*) 10 mg の式 (I) の化合物に相当

#### 【0092】

前記実施例 1 ~ 6 は、以下の一般的方法と類似の方法により調製した：製剤原料をブレンドし、律速ポリマーとしての HPMC をはじめとする記載された医薬的に許容される賦形剤とともに湿式造粒する。酸性安定剤 (重硫酸ナトリウム) をまず精製水中に溶解させて、造粒溶液を製造し、通常処理技術、例えば、高剪断または流動床により顆粒を次いで製造し、続いて乾燥し、粉碎し、ブレンドし、圧縮して錠剤にし、最終的に水性フィルムコーティングする。

20

#### 【0093】

以下の実施例 7 および 8 (前記実施例 1 ~ 5 と類似の方法により調製) は経口処方 of のさらなる例である；これらは、20 mg および 40 mg の式 (I) の化合物を塩酸塩として含有するコーティングされていない錠剤であった。流動床造粒機で湿式造粒法を用いて錠剤を製造した。放出律速機能は、Hypromellose により提供され、これを活性成分 (塩酸塩としての式 (I) の化合物) および微結晶性セルロースフィラーとブレンドし、次いで硫酸水溶液をスプレーすることにより、流動床造粒機において造粒する。

30

#### 【0094】

実施例	成分	量／単位 (mg)
7	式 (I) . HCl	45.72 (*)
	微結晶性セルロース (Avicel PH-102) EP/USP	70.30
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) EP/USP	81.26
	硫酸 EP/USP	2.72
	精製水 (処理中に除去) EP/USP	適量
	ラクトースー水和物噴霧乾燥EP/USP	121.75
	ステアリン酸マグネシウム EP/USP	3.25
	合計	325.00
8	式 (I) . HCl	22.86 (§)
	微結晶性セルロース (Avicel PH-102) EP/USP	93.16
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR) EP/USP	81.26
	硫酸 EP/USP	2.72
	精製水 (処理中に除去) EP/USP	適量
	ラクトースー水和物噴霧乾燥EP/USP	121.75
	ステアリン酸マグネシウム EP/USP	3.25
	合計	325.00

(\*) 40.00mg の式 (I) の化合物に相当

(§) 20.00mg の式 (I) の化合物に相当

#### 【0095】

以下の実施例 9 ~ 16 は実施例 1 ~ 6 に類似した方法により調製した。

#### [ 実施例 9 ]

#### 【0096】

10

20

30

40

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	22.75
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	165.75
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR)	130.00
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
Opadry White : YS-1R-7003	9.75
合計	334.75

10

## [ 実施例 10 ]

## 【 0097 】

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	45.73
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	177.52
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR)	97.50
硫酸	1.00
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
合計	325.00

20

30

## [ 実施例 11 ]

## 【 0098 】

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	45.73
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	193.77
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR)	81.25
硫酸	1.00
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
合計	325.00

40

## [ 実施例 12 ]

## 【 0099 】

50

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . H C l	9 1 . 3 3
微結晶性セルロース (A v i c e l P H 1 0 2)	1 2 9 . 6 7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (M e t h o c e l E 4 M C R)	9 7 . 5 0
重硫酸ナトリウム	3 . 2 5
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3 . 2 5
Opadry White : Y S - 1 R - 7 0 0 3	9 . 7 5
合計	3 3 4 . 7 5

10

## [ 実施例 1 3 ]

## 【 0 1 0 0 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . H C l	1 3 7 . 1 5
微結晶性セルロース (A v i c e l P H 1 0 2)	8 4 . 3 7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (M e t h o c e l E 4 M C R)	9 7 . 5 0
重硫酸ナトリウム	2 . 7 3
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3 . 2 5
Opadry White : Y S - 1 R - 7 0 0 3	9 . 7 5
合計	3 3 4 . 7 5

20

30

## [ 実施例 1 4 ]

## 【 0 1 0 1 】



成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	22.75
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	176.07
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR)	97.50
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E5 LV)	22.76
重硫酸ナトリウム	2.67
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
Opadry White : YS-1R-7003	9.75
合計	334.75

10

## [ 実施例 15 ]

20

## 【 0102 】

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	11.44
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	99.12
ラクトース一水和物	110.44
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR)	97.50
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
Opadry White : YS-1R-7003	9.75
合計	334.75

30

## [ 実施例 16 ]

40

## 【 0103 】

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	91.46
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	99.12
ラクトース一水和物	30.42
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E4M CR)	97.50
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
Opadry White : YS-1R-7003	9.75
合計	334.75

10

## 【0104】

実施例 17 ~ 19 は実施例 1 ~ 6 と類似の方法により調製した。

## [ 実施例 17 ]

20

## 【0105】

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	(*) 114.30
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	107.51
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	97.50
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	2.44
合計	325.00
Opadry White : OY-S-28876	13.00
合計	338.00

30

40

(\*) 100mg の式 (I) の化合物に相当

## [ 実施例 18 ]

## 【0106】

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	(*) 137.16
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	84.65
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	97.50
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	2.44
合計	325.00
Opadry White : OY-S-28876	13.00
合計	338.00

10

20

( \*) 120 mg の式 (I) の化合物に相当

[ 実施例 19 ]

【 0107 】

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	(*) 160.02
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	61.79
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	97.50
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	2.44
合計	325.00
Opadry White : OY-S-28876	13.00
合計	338.00

30

40

( \*) 140 mg の式 (I) の化合物に相当

【 0108 】

例えば、結合剤 (たとえば、ポリビニルピロリドンまたは別の結合剤) の添加を含む増加した錠剤重量を用い、より高い比率の滑剤を用いた他の好適な変更を、許容される持続放出性錠剤を得るための他の任意の変更とともに加える以外は類似の方法により、それぞれ、100 mg、120 mg および 140 mg の式 (I) の化合物を含有する実施例 17 ~ 19 の処方と類似した別の処方 (遊離塩基または医薬的に許容される塩またはその溶媒和物、特に塩酸塩を使用) を調製することができる。

50

## 【 0 1 0 9 】

実施例 20 ~ 23 は実施例 1 ~ 6 と類似の方法により調製した。

## [ 実施例 20 ]

## 【 0 1 1 0 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . HCl	(*) 114.30
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	106.70
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	97.50
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
合計	325.00
Opadry White : OY-S-28876	13.00
合計	338.00

10

20

(\*) 100mg の式 (I) の化合物に相当

## [ 実施例 21 ]

## 【 0 1 1 1 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . HCl	(*) 137.16
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	83.84
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	97.50
重硫酸ナトリウム	3.25
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
合計	325.00
Opadry White : OY-S-28876	13.00
合計	338.00

30

40

(\*) 120mg の式 (I) の化合物に相当

## [ 実施例 22 ]

## 【 0 1 1 2 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . H C l	(*) 1 6 0 . 0 2
微結晶性セルロース (A v i c e l P H 1 0 2)	6 0 . 9 8
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0	9 7 . 5 0
重硫酸ナトリウム	3 . 2 5
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3 . 2 5
合計	3 2 5 . 0 0
Opadry White : O Y - S - 2 8 8 7 6	1 3 . 0 0
合計	3 3 8 . 0 0

10

( \* ) 1 4 0 m g の式 ( I ) の化合物に相当

20

[ 実施例 2 3 ]

【 0 1 1 3 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . H C l	(*) 1 8 2 . 8 8
微結晶性セルロース (A v i c e l P H 1 0 2)	3 8 . 1 2
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0	9 7 . 5 0
重硫酸ナトリウム	3 . 2 5
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3 . 2 5
合計	3 2 5 . 0 0
Opadry White : O Y - S - 2 8 8 7 6	1 3 . 0 0
合計	3 3 8 . 0 0

30

40

( \* ) 1 6 0 m g の式 ( I ) の化合物に相当

【 0 1 1 4 】

さらに多量の活性成分を含有する実施例 2 4 ~ 2 7 は実施例 1 ~ 6 と類似の方法により調製した。

[ 実施例 2 4 ]

【 0 1 1 5 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . HCl	(*) 205.74
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	42.46
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	109.50
重硫酸ナトリウム	3.65
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.65
合計	365.00
Opadry White : OY-S-28876	15.00
合計	380.00

10

( \*) 180 m g の式 ( I ) の化合物に相当

20

[ 実施例 25 ]

【 0116 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . HCl	(*) 228.60
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	46.80
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	121.50
重硫酸ナトリウム	4.05
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	4.05
合計	405.00
Opadry White : OY-S-28876	16.00
合計	421.00

30

40

( \*) 200 m g の式 ( I ) の化合物に相当

[ 実施例 26 ]

【 0117 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . HCl	(*) 251.46
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	49.10
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	132.60
重硫酸ナトリウム	4.42
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	4.42
合計	442.00
Opadry White : OY-S-28876	18.00
合計	460.00

10

(\*) 220 mg の式 (I) の化合物に相当

20

[ 実施例 27 ]

【 0118 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . HCl	(*) 274.32
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	57.17
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	146.25
重硫酸ナトリウム	4.88
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	4.88
合計	487.50
Opadry White : OY-S-28876	19.50
合計	507.00

30

40

(\*) 240 mg の式 (I) の化合物に相当

【 0119 】

実施例 28 および 29 は実施例 1 ~ 6 と類似の方法により調製した。

【 0120 】

成分	実施例 28	実施例 29
錠剤コア		
式 (I) . HCl	91.44 <sup>1</sup>	91.44 <sup>1</sup>
微結晶性セルロース	178.31	32.06
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	48.75	195.00
ステアリン酸マグネシウム	3.25	3.25
硫酸水素ナトリウム	3.25	3.25
精製水 <sup>2</sup>	—	—
コート		
Opadry® White YS-1 R-7003	13.00	13.00
精製水 <sup>2</sup>	—	—
合計単位投与量	338.00	338.00

10

80mgの式(I)の化合物に相当

2. 処理の間に除去

【0121】

20

本発明の持続放出性医薬組成物からのインビトロ医薬放出速度は、USP<724> Extended Release Articlesの医薬放出試験により、USP回転パドル装置(装置2)および表1の判定基準を用いて決定される。

【0122】

表2は、USP II法、50rpmのパドル速度、およびリン酸塩緩衝液(pH8、0.05M)を用いた、前記マトリックス処方のあるものについての溶解データ(放出された式(I)の化合物の%)を示す。

【表2】

時間(時)	実施例10	実施例11	実施例11B*
0	0	0	0
1	22	24	29
2	32	35	42
4	46	51	60
8	65	69	81

30

(\*この処方は、圧縮してカプセル型錠剤にされる以外は実施例11と同じ成分を有する)

【0123】

拡散 - コア処方

40

前述の一般的方法により処方を調製する。実施例30~34に関して、錠剤コアはブラットフォーム顆粒からなり、これは圧縮前に顆粒外賦形剤とブレンドされる；各実施例は、活性成分として40mgの式(I)の化合物に相当するものを含有する。HPMCはコアにおいてポリマーとして使用される。水性フィルムコート(Opadry)は錠剤コアに適用され、コアと外層間のバリアとして作用する。実施例30~33は錠剤表面の上面および下面の両方に穿孔された5mmの孔を有する。

[実施例30]

【0124】



成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	45.72 (*)
ラクトースー水和物 (Pharmatose DCL)	210.03
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K100 LV CR)	65.00
Concentrated 硫酸	1.00
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
コア重量	325.00
Surelease E-7-19010	39.00
Opadry White YS-1-7003	10.9
合計	374.9

10

## [ 実施例 3 1 ]

## 【 0 1 2 5 】

20

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	45.72
ラクトースー水和物 (Pharmatose DCL)	178.53
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K100 LV CR)	65.00
アルギン酸	32.50
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
コア重量	325.00
Surelease E-7-19010	39.00
Opadry White YS-1-7003	10.9
合計	374.9

30

## [ 実施例 3 2 ]

## 【 0 1 2 6 】

40

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	45.72
ラクトース一水和物 (Pharmatose DCL)	211.03
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K100 LV CR)	32.50
アルギン酸	32.50
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
合計コア重量	325.00
Opadry White YS-1-7003	9.75
Surelease E-7-19010	66.95
合計	401.70

10

## [ 実施例 33 ]

## 【 0127 】

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	45.72
ラクトース一水和物 (Pharmatose DCL)	178.53
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K100 LV CR)	65.00
アルギン酸	32.50
精製水 (処理中に除去)	適量
ステアリン酸マグネシウム	3.25
合計コア重量	325.00
Opadry White YS-1-7003	9.75
Surelease E-7-19010	66.95
合計	401.70

20

30

## [ 実施例 34 ]

## 【 0128 】

実施例 34 は、成分および量の点で実施例 32 と同じであるが、孔サイズ (錠剤表面の上面および下面の両方に穿孔された 4 mm の孔) において異なる。

## 【 0129 】

表 3 は前記拡散 - コア実施例 (USP II 装置、50 rpm、リン酸塩緩衝液 pH 6.8) のあるものについての溶解データ (放出された式 (I) の化合物の %) を示す。

。

40

【表 3】

時間 (時)	実施例 3 2	実施例 3 4	実施例 3 3
0	0	0	0
1	1 1	7	8
2	2 0	1 2	1 5
4	3 9	2 4	2 8
8	7 9	5 0	5 4

## 【 0 1 3 0 】

10

## ビーズ処方

前記のような一般的方法により処方を調製する。実施例 3 5 ~ 3 9 のそれぞれについて、処方は、活性成分として 4 0 m g の式 ( I ) の化合物に相当するものを含み、一方、実施例 4 0 について、処方は活性成分として 8 0 m g の式 ( I ) の化合物に相当するものを含む。

## [ 実施例 3 5 ]

## 【 0 1 3 1 】

成分	量／単位 (m g)
式 ( I ) . H C l	4 5 . 7 2
糖球 3 5 - 4 0 メッシュ	7 9 . 9 7
S u r e l e a s e ( E - 7 - 1 9 0 1 0 )	8 . 7 1
ポビドン	4 . 0 6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (M e t h o c e l E 5 L V)	3 . 3 4
O p a d r y W h i t e ( O Y - S - 7 3 3 5 )	2 . 9 0
重硫酸ナトリウム一水和物	0 . 4 4
精製水 (処理中に除去)	適量
ハードゼラチンカプセルサイズ 0	9 5 . 0 0
合計	2 4 0 . 1 4

20

30

## [ 実施例 3 6 ]

## 【 0 1 3 2 】

成分	量／単位 (m g)
式 ( I ) . H C l	4 5 . 7 2
糖球 2 0 - 2 T	1 4 3 . 2 1
S u r e l e a s e ( E - 7 - 1 9 0 1 0 )	1 3 . 0 0
ポビドン	6 . 0 0
シュークロース	5 . 0 0
O p a d r y W h i t e ( O Y - S - 7 3 3 5 )	4 . 5 0
硫酸	
精製水 (処理中に除去)	0 . 0 7
ハードゼラチンカプセルサイズ 0	適量
合計	9 5 . 0 0
	3 1 2 . 5 0

40

## [ 実施例 3 7 ]

50

## 【 0 1 3 3 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . H C l	4 5 . 7 2
糖球 2 0 - 2 T	1 4 3 . 2 1
S u r e l e a s e ( E - 7 - 1 9 0 1 0 )	1 7 . 5 0
ポビドン	6 . 0 0
シュークロース	5 . 0 0
O p a d r y W h i t e ( O Y - S - 7 3 3 5 )	4 . 5 0
硫酸	
精製水 (処理中に除去)	0 . 0 7
	—
ハードゼラチンカプセルサイズ 0	9 5 . 0 0
合計	3 1 7 . 0 0

10

## [ 実施例 3 8 ]

## 【 0 1 3 4 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . H C l	4 5 . 7 2
糖球 2 0 - 2 T	1 4 3 . 2 1
S u r e l e a s e ( E - 7 - 1 9 0 1 0 )	2 2 . 5 0
ポビドン	6 . 0 0
シュークロース	5 . 0 0
O p a d r y W h i t e ( O Y - S - 7 3 3 5 )	4 . 5 0
硫酸	
精製水 (処理中に除去)	0 . 0 7
	適量
ハードゼラチンカプセルサイズ 0	9 5 . 0 0
合計	3 2 2 . 0 0

20

30

## [ 実施例 3 9 ]

## 【 0 1 3 5 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . H C l	4 5 . 7 2
糖球 2 0 - 2 T	1 4 3 . 2 1
S u r e l e a s e ( E - 7 - 1 9 0 1 0 )	3 8 . 2 0
ポビドン	6 . 0 0
シュークロース	5 . 0 0
O p a d r y W h i t e ( O Y - S - 7 3 3 5 )	4 . 8 0
硫酸	
精製水 (処理中に除去)	0 . 0 7
	適量
ハードゼラチンカプセルサイズ 0	9 5 . 0 0
合計	3 3 8 . 0 0

40

50

## [ 実施例 4 0 ]

## 【 0 1 3 6 】

成分	量／単位 (m g)
式 (I) . H C l	9 1 . 4 4
糖球 3 5 - 4 0 メッシュ	1 5 7 . 1 3
S u r e l e a s e ( E - 7 - 1 9 0 1 0 )	2 3 . 6 7
ポビドン	7 . 9 9
ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( M e t h o c e l E 5 L V )	8 . 8 8
O p a d r y W h i t e ( O Y - S - 7 3 3 5 )	5 . 9 2
重硫酸ナトリウム一水和物	
精製水 (処理中に除去)	0 . 8 9
	適量
ハードゼラチンカプセルサイズ 0	9 5 . 0 0
合計	3 9 0 . 9 2

10

## [ 実施例 4 1 ]

## 【 0 1 3 7 】

9 0 : 1 0 の比の混合ビーズを使用

20

成分	量／単位 (m g)
未コーティング	
式 (I) . H C l	4 . 5 7
糖球 2 0 - 2 T	1 4 . 3 2
ポビドン	0 . 6 0
シュークロース	0 . 5 0
硫酸	0 . 0 1
精製水 (処理中に除去)	適量
<u>コーティング</u>	
式 (I) . H C l	4 1 . 1 5
糖球 2 0 - 2 T	1 2 8 . 8 8
S u r e l e a s e ( E - 7 - 1 9 0 1 0 )	1 1 . 7 1
ポビドン	5 . 4 0
シュークロース	4 . 5 0
O p a d r y W h i t e ( O Y - S - 7 3 3 5 )	4 . 0 5
硫酸	0 . 0 6
精製水 (処理中に除去)	適量
ハードゼラチンカプセルサイズ 0	9 5 . 0 0
合計	3 1 0 . 7 5

30

40

## 【 0 1 3 8 】

実施例 4 2 は、もう一つ別の可能な処方 (実施例 3 5 におけるような H P M C 含有サブコートをも有するビーズを含有する崩壊錠剤) を示し、これは前記のような一般法により調製することができる。

## [ 実施例 4 2 ]

## 【 0 1 3 9 】

50

成分	量／単位 (mg)
式 (I) . HCl	45.72
糖球 35-40メッシュ	79.97
Surelease (E-7-19010)	8.71
ポビドン	4.06
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E5 LV)	3.34
Opadry White (OY-S-7335)	2.90
重硫酸ナトリウム一水和物	0.44
精製水 (処理中に除去)	適量
微結晶性セルロース (Avicel PH102)	286.86
デンプングリコール酸ナトリウム	13.50
ステアリン酸マグネシウム	4.50
Opadry White (OY-S-7335)	13.50
合計	463.50

10

20

## 【0140】

表4は、USP II装置 (50rpmバスケット速度；リン酸塩緩衝液 pH 6.8) を使用したビーズ処方例についての溶解データ (溶解された式 (I) の化合物の%) を表す。

【表4】

時間 (時)	実施例 35	実施例 36	実施例 37	実施例 38	実施例 39	実施例 41
0	0	0	0	0	0	0
1	10	8	7	1	0	17
2	26	20	15	5	2	28
4	51	40	33	16	7	47
8	78	61	55	32	18	66

30

## 【0141】

本発明のさらなる態様において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を活性成分として含む経口投与用持続放出性医薬組成物が提供され、ここにおいて、弁別パドル速度 50rpm の USP II 装置中リン酸緩衝液 (pH 6.8) 中に、約 5% から約 35% の間、例えば、約 15% から約 35% の間の式 (I) の化合物が 1 時間以内に溶解し、約 15% から約 65% の間、例えば約 20% から約 65% の間、例えば約 35% から約 65% の間の式 (I) の化合物が 4 時間以内に溶解し、約 30% 以上、例えば約 50% 以上、例えば約 55% 以上の式 (I) の化合物が 8 時間以内に溶解する。

40

## 【0142】

本発明のさらなる態様において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を活性成分として含む持続放出性医薬組成物が提供され、ここにおいて、弁別パドル速度約 50rpm の USP II 装置中リン酸緩衝液中に、約 25% から約 45% の間の式 (I) の化合物が 1 時間以内に溶解し、約 60% から約 85% の間の式 (I) の化合物が 4 時間以内に溶解し、約 80% 以上の式 (I) の化合物が 8 時間以内に溶解する。

## 【0143】

インビボ薬物動態特性

50

本発明の持続放出性組成物は、関連する病状または障害の治療において1日1回の投与を可能にするために十分な時間にわたって活性成分（式（I）の化合物）の有効な放出を提供することが意図される。

【0144】

本明細書において以下に記載される特定の薬物動態特性は、各特性について、実験される各個人（人間のボランティアまたは人間の患者のいずれか）について得られる個々の値から、平均値または中央値のいずれかとして、必要に応じて（好ましくは、以下に記載するとおり）計算される。一般に、かかる平均または中央値は、少なくとも8人、好ましくは少なくとも15人、典型的には約10人から約35人の間、さらに典型的には約15から約35人の間の人間を含む試験を用いて計算される。

10

【0145】

式（I）の化合物は酸性環境中に非常に可溶性であり（約150mg/ml）、したがって、即時放出型処方を用いて達成されるCmaxを変更するために良好な律速送達系が必要とされる。

【0146】

対応する即時放出型処方と比較して、本発明の組成物は減少したCmax（観察される最大血漿濃度）および延長されたTmax（観察される最大血漿濃度までの時間）を有するが、匹敵するAUCinfinity（時間0から無限大の期間についての濃度-時間曲線の下面積）を有することが証明されている。

20

【0147】

20～160mgの用量範囲、または10mgの用量（典型的には、式（I）の化合物の塩酸塩を使用）を含む本発明の持続放出性組成物の1単位量の経口投与後、各用量強度についての式（I）の化合物の最大血漿濃度が、典型的には、投与後約3から約12時間の間、例えば約3時間から約10時間の間、例えば約4時間から約8時間の間、例えば約5時間から約7時間の間で典型的に観察されることが予想される（Tmax、中央値）。その後、血漿濃度は見かけ上、単一指数的に減少することが予想される。

【0148】

したがって、本発明の一実施態様において、式（I）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む持続放出性医薬組成物が提供され、ここにおいて、20mgから160mgの間の式（I）の化合物の単位投与量をヒト対象において1回投与することにより、約3から約12時間の間、例えば、約3から約10時間の間、例えば、約4時間から約8時間の間、例えば約5時間から約7時間の間のTmaxが得られる。

30

【0149】

末期半減期（T1/2、中央値）は典型的にはこの同じ投与範囲全体にわたって約10から約18時間の間であることが予想される。

【0150】

したがって、本発明の一実施態様において、式（I）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を活性成分として含む経口投与用持続放出性医薬組成物が提供され、ここにおいて、20mgから160mgの間の式（I）の化合物の単位投与量をヒト対象に1回投与すると、約10時間から約18時間の間のT1/2が得られる。

40

【0151】

本発明の持続放出性組成物の単位投与量（遊離塩基としての式（I）の化合物の投与量）の単回投与後の典型的な平均Cmax値は以下の表5に記載される範囲内であることが予想される。

【0152】

【表 5】

用量 (mg)	平均Cmax範囲 (ng/mL)
20	50 - 120
40	80 - 180
60	120 - 300
80	180 - 350
100	240 - 400
120	320 - 530
140	400 - 640
160	480 - 750

10

## 【0153】

本発明の持続放出性組成物の単位投与量（遊離塩基としての式（I）の化合物の投与量）を、定常状態に達するまでの期間にわたって（典型的には、7、14または28日にわたって）1日1回繰り返し投与した後の典型的な平均Cmax値は、以下の表6に記載される範囲内であると予想される。

20

【表 6】

用量 (mg)	平均Cmax範囲 (ng/mL)
20	75 - 180
40	120 - 270
60	180 - 450
80	270 - 525
100	320 - 600
120	480 - 795
140	600 - 960
160	720 - 1120

30

40

## 【0154】

したがって、本発明のさらなる実施態様において、活性成分として式（I）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む経口投与用持続放出性医薬組成物が提供され、ここにおいて、表5に記載される各用量をヒト対象に1回投与すると、表5に記載される投与量に対応する範囲内の平均Cmax値が得られる。

## 【0155】

本発明のさらなる実施態様において、式（I）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を活性成分として含む経口投与用持続放出性医薬組成物が提供され、ここにおいて、表6に記載される各投与量をヒト対象に1日1回繰り返し投与すると、表

50



6 に記載される投与量に対応する範囲内の平均  $C_{max}$  値が得られる。

【 0 1 5 6 】

前記実施例の様々な処方をヒト対象（ボランティアまたは患者）に単位投与量として投与した。表 7 および 8 は観察される薬物動態データを記載する。

【 0 1 5 7 】

【表 7】

実施例	患者数 (n)	中央 $T_{max}$ (h)	平均 <sup>1</sup> $C_{max}$ (ng/ml)	中央値 $T_{1/2}$ (時間)
1 B	27	7	62	13.7
2 B	40	7	122	14.4
3 B	27	5	175	13.4
4 B	26	6	237	14.7

10

幾何平均

【 0 1 5 8 】

【表 8】

実施例	患者数 (n)	中央 $C_{max}$ (ng/ml)	中央 $T_{max}$ (h)
10	14	102	7.5
11	9	113	7
11 B	11	117	7
32	11	106	10
33	12	100	16
35	11	94	10
36	11	123	10
38	11	72	12
40	12	108	9

20

30

【 0 1 5 9 】

本発明をこのように説明したが、これは様々に変化し得ることは明らかである。このような変更は本発明の精神および範囲からの逸脱であると見なされず、かかる修正はすべて、当業者には明らかなように以下の請求の範囲内に含まれることが意図される。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/012368

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K9/22	A61K9/26	A61K9/36
A61P25/24	A61P25/34	A61P25/20
A61K9/62 A61K31/5375		
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)		
A61K		
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 practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/62257 A (SEPRACOR INC) 30 August 2001 (2001-08-30)	1-5, 7, 16-19
Y	page 5, line 4 - line 25  page 8, line 15 - line 19 page 26, line 28 - line 16 page 25, line 12 - line 17 examples 9, 10 claims 56-74	6, 8-12, 15
Y	US 5 427 798 A (LUDWIG ET AL) 27 June 1995 (1995-06-27) column 1, line 66 - column 2, line 9 examples 1, 2 claims 1-19	6, 8-15
	----- -/-	
<input checked="" 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 *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 February 2006		07/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Marchand, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/012368

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/30685 A (SHERMAN, BERNARD, CHARLES) 2 June 2000 (2000-06-02) page 1, line 18 - page 2, line 17 examples 2-5 claims 1-5	6, 8, 13, 14
P, X	WO 2005/051395 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; DEELY, JUDITH, BRAMEL; GERRARD, PHILIP) 9 June 2005 (2005-06-09) page 3, line 26 - line 29 page 6, line 20 - page 7, line 4 examples 1-5	1-19
P, X	WO 2005/053700 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; BARLAND, JEAN-CHRISTOPHE) 16 June 2005 (2005-06-16) page 34, line 31 - line 34 page 6, line 39 - page 7, line 25 examples 1-7	1-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/012368

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 19 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/012368

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0162257	A	30-08-2001	AU 6926800 A	03-09-2001
			CA 2400482 A1	30-08-2001
			CZ 20022857 A3	14-01-2004
			EP 1259243 A2	27-11-2002
			HU 0300030 A2	28-05-2003
			JP 2003529563 T	07-10-2003
			MX PA02008093 A	23-05-2003
			PL 357389 A1	26-07-2004
US 5427798	A	27-06-1995	AT 161422 T	15-01-1998
			AU 677595 B2	01-05-1997
			AU 4725893 A	15-03-1994
			CA 2142320 A1	03-03-1994
			CY 2143 A	21-06-2002
			DE 69316015 D1	05-02-1998
			DE 69316015 T2	16-04-1998
			EP 0656775 A1	14-06-1995
			ES 2111168 T3	01-03-1998
			WO 9404138 A1	03-03-1994
			GR 3025794 T3	31-03-1998
			HK 1004323 A1	20-11-1998
			IL 106693 A	10-06-1997
			JP 8500110 T	09-01-1996
			LU 90656 A9	15-01-2001
			MX 9304967 A1	31-05-1994
			NZ 254947 A	26-04-1996
			SG 43911 A1	14-11-1997
			ZA 9305942 A	13-02-1995
WO 0030685	A	02-06-2000	AU 1255900 A	13-06-2000
			CA 2253770 A1	23-05-2000
WO 2005051395	A	09-06-2005	NONE	
WO 2005053700	A	16-06-2005	NONE	

## 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	9/22 (2006.01)	A 6 1 K	9/22
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72) 発明者 カレン・ジェーン・ルイス

米国領プエルトリコ 0 0 7 3 9 シドラ、ポ・セルテネヤス、ポスト・オフィス・ボックス 1 1 9 7 5、ロード 1 7 2 ・キロメトロ 9 . 1、エスピー・ファルムコ・プエルト・リコ・インコーポレイテッド

(72) 発明者 ヌゴック・アン・ティ・ヌグエン

アメリカ合衆国 ノース・カロライナ州 2 7 7 0 9、ダーラム、リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ダミアノ・パピーニ

イタリア、イ - 3 7 1 3 5 ヴェローナ、ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 2 番、グラクソスミスクライン・ソシエタ・ペル・アチオニ

(72) 発明者 フランチェスコ・ロベルト

イタリア、イ - 3 7 1 3 5 ヴェローナ、ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 2 番、グラクソスミスクライン・ソシエタ・ペル・アチオニ

(72) 発明者 ミッキー・リー・ウェルズ

アメリカ合衆国 ノース・カロライナ州 2 7 7 0 9、ダーラム、リサーチ・トライアングル・パーク、ファイブ・ムーア・ドライブ、グラクソスミスクライン

F ターム (参考) 4C056 AA02 AB01 AC03 AD01 AE01 EA04 EA06 EB03 EC01

4C076 AA38 AA42 BB01 CC01 DD24 DD41 EE31 EE32 FF04 FF09

FF32 FF68 GG14 GG16

4C086 AA01 AA02 BC73 MA01 MA03 MA04 MA05 MA35 NA12 NA14

ZA08 ZA11 ZA12 ZA70