

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 6 月 28 日(28.06.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/086712 A1

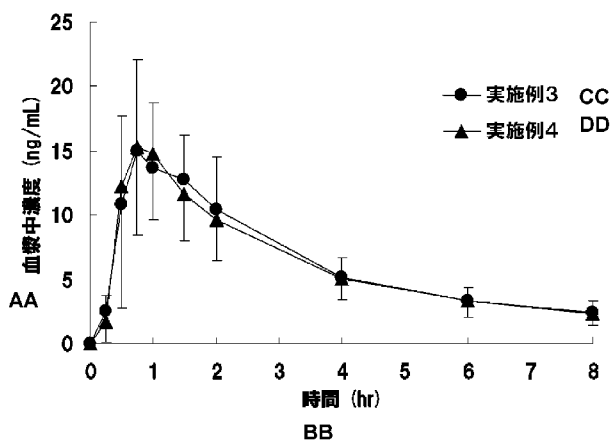
- (51) 国際特許分類:
A61K 31/496 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) C07D 221/04 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/079694
- (22) 国際出願日: 2011 年 12 月 21 日(21.12.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-285316 2010 年 12 月 22 日(22.12.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社(Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 大仁田 麻衣子(ONITA, Maiko) [JP/JP]; 〒5670878 大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 4 5 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 田中 光雄, 外(TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMPビル青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: ELUTION-CONTROLLED ORAL LIQUID PREPARATION

(54) 発明の名称: 溶出制御した経口液剤

[図1]



AA CONCENTRATION IN PLASMA (ng/ml)
BB TIME (HR)
CC EXAMPLE 3
DD EXAMPLE 4

(以下「活性成分」という。)、(b) キサンタンガム及び(c) 溶解補助剤を含有する水溶液であつて、4 mg 相当量の活性成分(a)を含有する液を用いて第15改正日本薬局方に記載の溶出試験(温度: 37°C、試験法: パドル法、回転数: 50 rpm)を行うとき、溶出試験第2液による試験開始60分後の溶出率が20~50%であり、溶出試験第1液による試験開始60分後の溶出率が70~100%である経口液剤である。さらに、酸性から中性の幅広いpH範囲で経口液剤の溶出制御が可能であり、固形製剤と類似の溶出性を示す溶出制御液剤である。

(57) Abstract: The present invention is an oral liquid preparation that is an aqueous solution comprising: (a) 2-(4-ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b] pyridine (hereinafter referred to as "the active ingredient"); (b) xanthan gum; and (c) a dissolution aid, wherein, in an elution test (temperature: 37°C, test method: paddle method, rotation rate: 50 rpm), using a solution containing the active ingredient (a) in an amount equivalent to 4 mg, in accordance with the 15th Edition of Japanese Pharmacopoeia, said oral liquid preparation shows an elution rate of 20-50% 60 minutes after the start of the test in Elution Test Solution 2 and shows an elution rate of 70-100% 60 minutes after the start of the test in Elution Test Solution 1. An elution-controlled liquid preparation by which the elution of an oral liquid preparation can be controlled over a wide pH range from acidic to neutral conditions, said elution-controlled liquid preparation showing elution properties similar to a solid preparation.

(57) 要約: 本発明は、(a) 2-(4-エチル-1-ピペラジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[b]ピリジン



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： 溶出制御した経口液剤

技術分野

[0001] 本発明は、統合失調症の治療薬として用いられている 2-（4-エチル-1-ピペラジニル）-4-（4-フルオロフェニル）-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ [b] ピリジン（以下、「ブロナンセリン」または「活性成分」という。）を有効成分として含有する、経口投与のための医療用液剤に関する。

背景技術

[0002] ブロナンセリンは、ドパミン D₂ 受容体およびセロトニン 5-HT₂ 受容体に対して強い遮断作用を有し、錐体外路症状、眠気、低血圧、体重増加などの副作用発現が少ない化合物である（特許文献 1）。

[0003] 統合失調症の治療薬としては、錠剤や散剤、注射剤が主流な剤形として、従来から使用されており、ブロナンセリンについても、統合失調症治療薬として、既に「ロナセン錠」及び「ロナセン散」という商品名で、大日本住友製薬株式会社より販売されている。特に、錠剤については、自宅でも服用しやすい剤形として広く使用されているが、近年の高齢化の進行に伴い、嚥下障害により固形状の製剤を経口で服用することが困難となる患者層が増加しつつあることから、医療現場からは、これらの患者層にとっても負担の少ない、服薬コンプライアンスの向上した薬剤の提供が期待されている。

[0004] このような服薬コンプライアンスを向上した剤形に関する研究はこれまでも数多くなされており、近年では、服薬アドヒアランス向上、治療選択肢の増加という観点から、統合失調症治療薬の剤形として、従来の経口固形製剤だけでなく、1 回使い切りタイプの経口液剤のニーズが高まっており、既に経口液剤として販売されているものもある。

[0005] 一方で、高齢者においては、加齢による胃酸分泌低下等の要因により、胃内 pH が高い低胃酸症もしくは無酸症の比率が高いことが知られている（非

特許文献 1)。一般的に、ヒトの胃内の pH は空腹時には、pH 1.2 から 1.8 程度であるが、食後では pH 3.0 から 5.0 に上昇することが知られており、低酸症、無酸症の患者では胃内 pH が 6～7 前後にまで高くなる場合がある（非特許文献 2）。また、経口投与用の医薬品は、消化管内での溶解状態によって薬物の吸収性、生物学的利用性が変化し、有効性や安全性に大きな影響を与えと考えられる（非特許文献 3）。

[0006] よって、経口投与用の既存剤形が存在する治療薬において、経口投与用の異なる剤形を医療現場に新しく提供する場合には、吸収性や生物学的利用性の差異により、有効性や安全性が大きく変化することが生じないよう、既存剤形と新剤形の間の溶出性の差を小さく抑える必要がある。とりわけ、低胃酸症もしくは無胃酸症の比率が高い高齢者層の患者が使用する可能性が高い治療薬においては、酸性から中性までの幅広い pH において、溶出性を合わせることが重要である。

したがって、ブロナンセリンを含有する経口液剤の製剤設計にあたっては、錠剤をはじめとする固形製剤が既に医療現場で使用されていることを考慮し、剤形を変更する際の安全性や有効性のリスクを最小限とするべく、これらの固形製剤との溶出性の類似性を指標として設計する必要がある。一般に、医薬品の溶出特性を評価する方法としては、日本薬局方に規定されている溶出試験法が知られており、経口製剤の製剤設計及び製法設計においても広く利用されている。

[0007] 特許文献 1 には、ブロナンセリンを有効成分として含む錠剤、散剤、注射剤が開示されているが、製剤安定性や種々の pH におけるブロナンセリンの溶解性、溶出性については一切示されておらず、また、これまでにブロナンセリンの溶出性を制御した液剤についても示されていなかった。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献 1：特公平 7－4 7 5 7 4 号公報

非特許文献

[0009] 非特許文献1: Morihara, M. et al., Biological & Pharmaceutical Bulletin, vol. 24, No.3, p 313-315, 2001

非特許文献2: 薬学生のための生物薬剤学 (p34-35、廣川書店、1985発行)

非特許文献3: 第15改正日本薬局方解説書 (B-603-606、廣川書店)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の目的は、酸性から中性の幅広いpH範囲で固形製剤と類似した溶出特性を示す、ブロナンセリン溶出制御液剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、上記の目的を達成するために鋭意検討した結果、服用時の嚥下改善を目的として添加した各種増粘成分のうち、キサンタンガムが特異的に液剤の溶出制御効果を発揮すること、さらに、キサンタンガムと共に、糖又は糖アルコールを添加することにより、より低濃度のキサンタンガムでも溶出を抑制することが可能となり、ブロナンセリンを含有する錠剤と液剤との溶出率の類似性を高めることが可能となることを見出し、本発明完成に至った。

[0012] すなわち、本発明は下記の各種の様態の発明を提供するものである。

項1: (a) 2-(4-エチル-1-ピペラジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ [b] ピリジン (以下「活性成分」という。)、(b) キサンタンガム及び(c) 溶解補助剤を含有する水溶液であって、4mg相当量の活性成分(a)を含有する液を用いて第15改正日本薬局方に記載の溶出試験(温度: 37℃、試験法: パドル法、回転数: 50rpm)を行うとき、溶出試験第2液による試験開始60分後の溶出率が20~50%であり、溶出試験第1液による試験開始60分後の溶出率が70~100%である経口液剤。

[0013] 項2: 該水溶液中の活性成分(a)の含有量が、0.1mg/mL~6mg/mLである項1に記載の経口液剤。

[0014] 項3: 該水溶液中のキサンタンガム(b)の含有量が、1mg/mL~2

0 m g / m L である項 1 または 2 に記載の経口液剤。

[0015] 項 4 : 第 1 5 改正日本薬局方に記載の溶出試験 (温度 : 3 7 °C、試験法 : パドル法、回転数 : 5 0 r p m) を行うとき、溶出試験第 2 液による試験開始 6 0 分後の溶出率が 2 5 ~ 4 5 % であり、溶出試験第 1 液による試験開始 6 0 分後の溶出率が 8 0 ~ 1 0 0 % である項 1 ~ 3 のいずれかに記載の経口液剤。

[0016] 項 5 : 該水溶液の p H が 2 ~ 5 である、項 1 ~ 4 のいずれかに記載の経口液剤。

項 6 : 溶解補助剤 (c) が、酸である項 1 ~ 5 のいずれかに記載の経口液剤。

項 7 : 溶解補助剤 (c) が、塩酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸からなる群から選択される少なくとも 1 種である項 6 に記載の経口液剤。

項 8 : 溶解補助剤 (c) が、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸からなる群から選択される少なくとも 1 種である項 6 または 7 に記載の経口液剤。

[0017] 項 9 : さらに (d) 糖もしくは糖アルコールを含むことを特徴とする項 1 ~ 8 のいずれかに記載の経口液剤。

項 1 0 : 糖もしくは糖アルコール (d) が、エリスリトール、ソルビトール、スクロース、トレハロース及び乳糖からなる群から選択される少なくとも 1 種である項 9 に記載の経口液剤。

項 1 1 : 糖もしくは糖アルコール (d) が、スクロース、エリスリトール及びソルビトールからなる群から選択される少なくとも 1 種以上である項 9 または 1 0 に記載の経口液剤。

項 1 2 : 糖もしくは糖アルコールの含有量が、5 0 ~ 4 0 0 m g / m L である項 9 ~ 1 1 のいずれかに記載の経口液剤。

[0018] 項 1 3 : (a) 活性成分、

(b) キサンタンガム、及び

(c) 溶解補助剤

を含有する水溶液であって、該活性成分 (a) の含有量が 0. 1 ~ 6 m g /

mLである経口液剤。

- 項 1 4 : (a) 活性成分、
(b) キサンタンガム、
(c) 溶解補助剤、及び
(d) 糖又は糖アルコール

を含有する水溶液であって、該活性成分 (a) の含有量が 0.1 ~ 6 mg / mL であって、pH が 2 ~ 5 である経口液剤。

- 項 1 5 : (a) 活性成分、
(b) キサンタンガム、
(c) クエン酸、リンゴ酸及び酒石酸からなる群から選択される少なくとも 1 種の溶解補助剤、及び
(d) スクロース、エリスリトール及びソルビトールからなる群から選択される少なくとも 1 種の糖又は糖アルコール

を含有する水溶液であって、該活性成分 (a) の含有量が 0.1 ~ 6 mg / mL であって、pH が 2 ~ 5 である経口液剤。

- [0019] 項 1 6 : (a) 活性成分、
(b) キサンタンガム、
(c) クエン酸、リンゴ酸及び酒石酸からなる群から選択される少なくとも 1 種の溶解補助剤、
(d) スクロース、エリスリトール及びソルビトールからなる群から選択される少なくとも 1 種の糖又は糖アルコール、及び
(e) 安息香酸及び安息香酸ナトリウムからなる群から選択される 1 種以上の保存剤

を含有する水溶液であって、該活性成分 (a) の含有量が 0.5 ~ 4 mg / mL であって、pH が 2 ~ 5 である経口液剤。

- [0020] 項 1 7 : 該水溶液中のキサンタンガム (b) の含有量が、1 mg / mL ~ 20 mg / mL である項 1 3 ~ 1 6 のいずれかに記載の経口液剤。

- [0021] 項 1 8 : 糖もしくは糖アルコール (d) の含有量が、50 ~ 400 mg /

mLである項14～17のいずれかに記載の経口液剤。

[0022] 項19： 活性成分(a)の4mg相当量の液を用いて第15改正日本薬局方に記載の溶出試験(温度：37℃、試験法：パドル法、回転数：50rpm)を行うとき、溶出試験第2液による試験開始60分後の溶出率が20～50%であり、溶出試験第1液による試験開始60分後の溶出率が70～100%である項13～項18のいずれかに記載の経口液剤。

[0023] 項20： 活性成分(a)の4mg相当量の液を用いて第15改正日本薬局方に記載の溶出試験(温度：37℃、試験法：パドル法、回転数：50rpm)を行うとき、溶出試験第2液による試験開始60分後の溶出率が25～45%であり、溶出試験第1液による試験開始60分後の溶出率が80～100%である項13～項19のいずれかに記載の経口液剤。

発明の効果

[0024] 本発明によれば、酸性から中性の幅広いpH範囲でブロナンセリン含有経口液剤の溶出制御が可能であり、固形製剤と類似の溶出性を示すブロナンセリン溶出制御液剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0025] [図1]図1は試験例14における吸収性評価の結果を示した説明図である。

[図2]図2は試験例15における吸収性評価の結果を示した説明図である。

発明を実施するための形態

[0026] 本発明の経口液剤で活性成分(a)として含有する、2-(4-エチルー1-ピペラジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[b]ピリジンは、フリー塩基であっても、又はその薬理学的に許容される酸付加塩であっても良く、又はその薬理学的に許容される溶媒和物であっても良い。また、本発明の液剤において、液剤中に存在する酸とブロナンセリンとで塩を形成した形態も含まれる。

ブロナンセリンを溶解状態で含有する液剤では、その存在形態が固形製剤とは大きく異なることから、特に、ブロナンセリンの溶解度が極めて低い中性領域の環境下においては、固形製剤と溶出性が乖離する恐れがあったが、

本発明の液剤とすることにより、酸性から中性の幅広い pH 範囲で固形製剤と類似の溶出性を示すことが明らかとなった。このことは、溶出試験における溶出率を求めることで特徴付けられることである。なお、本発明における液剤においては、ブロナンセリンが溶解状態にあるが、必ずしも厳密に溶解していることを要求するものでなく、例えば、ブロナンセリンが懸濁状の微粒子として存在するものも本発明に含まれる。

[0027] 本明細書において、溶出試験とは、第 15 改正日本薬局方の一般試験法として規定されている溶出試験法のパドル法であり、溶出試験第 1 液 (pH 1.2) 及び、溶出試験第 2 液 (pH 6.8) を試験液として、回転数を 50 rpm (50 回/分) として、37℃における溶出率を経時的に求める方法を意味している。

[0028] すなわち、本発明の液剤は、ブロナンセリンを活性成分として含有し、第 15 改正日本薬局方に記載の溶出試験 (温度: 37℃、試験法: パドル法、回転数: 50 rpm) を行うとき、ブロナンセリンの 4 mg 相当量の液を用いた溶出試験第 2 液による試験開始 60 分後の溶出率が 20~50% を示し、かつ、溶出試験第 1 液を用いて溶出試験を行うとき、試験開始 60 分後の溶出率が 70~100% を示す液剤である。「4 mg 相当量の活性成分 (a) を含有する液」または「ブロナンセリンの 4 mg 相当量の液」とは、当該液中にフリー体の活性成分 (a) (ブロナンセリン) を 4 mg 含有する液を意味する。

[0029] さらに、本発明の液剤は、ブロナンセリンの 4 mg 相当量の液を用いて溶出試験 (温度: 37℃、試験法: パドル法、回転数: 50 rpm) を行うとき、溶出試験第 2 液における試験開始 60 分後の溶出率が 25~45% であり、かつ溶出試験第 1 液における試験開始 60 分後の溶出率が 70~100% を示すものが望ましく、溶出試験第 2 液における試験開始 60 分後の溶出率が 25~45% であり、かつ溶出試験第 1 液における試験開始 60 分後の溶出率が 80~100% を示すものがより望ましく、さらには、溶出試験第 2 液における試験開始 60 分後の溶出率が 25~40% であり、かつ溶出試

験第1液における試験開始60分後の溶出率が80～100%を示すものが特に好ましい。

[0030] 本発明における溶出試験での試験液のサンプリングは、第15改正日本薬局方に記載の溶出試験の方法に準じて行い、また、ブロンンセリンの溶出率は、採取した試験液を通常求められる定量法、例えば吸光度測定法、液体クロマトグラフ法などにより、求めることができる。

[0031] 本発明の溶出試験において用いられる溶出試験第2液とは、第15改正日本薬局方の一般試験法、溶出試験法における第2液を意味しており、リン酸二水素ナトリウム3.40g及び無水リン酸水素二ナトリウム3.55gを水で溶かし、1000mLにしたリン酸塩緩衝液（pHは約6.8）1容量に水1容量を加えた液である。また、溶出試験第1液とは、塩化ナトリウム2.0gを塩酸7.0mL及び水に溶かして1000mLとした液である（pHは約1.2）。

[0032] 第15改正日本薬局方に記載の溶出試験法とは、錠剤を被験試料とする場合、一般に1投与単位（1錠～数錠）を900mLの試験液中に投入して試験を実施するが、本発明の液剤は液状製剤であるため、被験試料としては、一般的に経口投与される液剤量として、ブロンンセリン4mg相当量の液を900mLの試験液中に投入して試験を実施した結果に基づいて評価することとする。

[0033] 本明細書に示す液剤とは、含有する活性成分の物理的及び化学的安定性のみならず、液剤としての物理的及び化学的安定性の点においても、医薬品として適切な品質を有するものであり、溶液としての状態が保存によって容易に変化しないものであることが望ましい。本発明の液剤は、40℃で、少なくとも1箇月の保存状態においても安定である。具体的には、本発明の液剤は、40℃での保存後も、溶出性が変化せず、溶出制御液剤として優れた物理的及び化学的安定性を有している。

[0034] 本発明の液剤において、使用するキサンタンガム（b）は、 β -(1,4)-D-グルカンを主鎖骨格とし、主鎖中のグルコース1分子おきに α -D

ーマンノース、 β -D-グルクロン酸、 β -D-マンノースからなる側鎖が結合した増粘多糖類、すなわち主鎖は β -1, 4結合したグルコースからなり、側鎖として、主鎖のグルコース残基1つおきにマンノース2分子とグルクロン酸1分子が結合した増粘多糖類である。本発明の液剤において、キサンタンガム(b)の配合量は、溶出制御効果と液剤の流動性の観点から、1 mg/mL~20 mg/mLであるが、好ましくは2 mg/mL~15 mg/mLであり、より好ましくは、4 mg/mL~15 mg/mLであり、特に好ましくは、4 mg/mL~10 mg/mL（最も好ましくは、5 mg/mL~9 mg/mL）である。

[0035] 本発明の液剤において使用する溶解補助剤(c)としては、医薬的に許容される酸が好ましい。具体的には、塩酸、リン酸等の無機酸やクエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、酢酸等の有機酸が例示でき、好ましくは、塩酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸であって、より好ましくは、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸である。これらの各酸の中から1種または2種以上を混合して用いることができる。これらの溶解補助剤は、含有量に特に制限は無いが、液剤をpH 2~5、より好ましくはpH 2~4の範囲に調整できる量であればよい。このとき、所望されるpHよりもさらに酸性の溶液となるよう、過剰の上記酸を配合し、その後、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどのアルカリ性の化合物もしくはその水溶液を添加することにより、溶液のpHを上記範囲に調整してもよい。その結果として、本発明の経口液剤中に上記の無機酸や有機酸のナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩が含まれてもよい。

[0036] 本発明の液剤において、使用してもよい糖もしくは糖アルコール(d)として、具体的には、エリスリトール、ソルビトール、スクロース、乳糖、トレハロースなどが例示でき、好ましくは、スクロース、エリスリトール、ソルビトールであって、より好ましくは、スクロース、ソルビトールであり、特に好ましくは、ソルビトールである。これらの糖もしくは糖アルコールの中から1種または2種以上を混合して用いることができる。これらの糖もし

くは糖アルコールの配合量に特に制限は無いが、それ自身の溶解性およびキサンタンガムの溶出制御の補助効果の観点から、好ましくは50～400 mg/mLであり、より好ましくは、50～300 mg/mLである。

[0037] 本発明において、液剤のpHは2～5であることが望ましく、より好ましくはpH2～4の範囲である。液剤のpHが5を超えると、ブロナンセリンを含有する溶液としての物理学的安定性が低下し、結果として、保存条件によって析出が見られ、目的の溶出挙動を示すことができなくなる恐れがあり、逆に、液剤のpHが2未満になると、液剤としての安定性が低下するだけでなく、酸味が強くなり、服用感が低下してしまう。

[0038] 本発明の液剤において、ブロナンセリンのフリー体の含有量は0.1 mg/mL～6 mg/mLであるが、好ましくは0.1 mg/mL～5 mg/mL、より好ましくは、0.5 mg/mL～4 mg/mL、特に好ましくは、1 mg/mL～3 mg/mLの範囲である。ブロナンセリンの含有量が0.1 mg/mL未満になると、臨床で使用される薬物投与量での液剤の液量が極めて多くなり、服用性、携帯性が低下する。また、含有量が6 mg/mLを超えると、ブロナンセリンの溶解性が低下し、結果として、保存条件によって析出が見られ、目的の溶出挙動を示すことができなくなる恐れがある。ここで活性成分(a)の重量は、活性成分のフリー体の重量を意味し、活性成分が塩の形態をとっている場合、または活性成分が結晶水を有する場合に、当該塩または結晶水相当量は活性成分の重量には含めないものとする意味である。

[0039] また、本発明の液剤においては、本発明の構成を満たし、溶出制御液剤としての効果を達成する限り、上記成分の他に、一般的に医療用経口液剤に用いられる各種の添加成分を含んでいてもよく、具体的には、矯味剤、安定化剤、界面活性剤、緩衝剤、甘味剤、抗酸化剤、香料、清涼化剤、着香剤、着色剤、等張化剤、pH調整剤、防腐剤、保存剤、溶剤などを使用することができる。

[0040] 例えば、本発明の液剤においては、一般の経口液剤と同様に、微生物の発

育を阻止する程度の量の保存剤を含有することができる。使用する保存剤（e）としては、特に限定されないが、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル類、エデト酸ナトリウム等が例示でき、これら1種または2種以上を混合して用いることができる。

[0041] 本発明の液剤で使用する水としては、医薬用途として使用が許容される水であれば特に限定されない。例えば、精製水、滅菌精製水、注射用水等が使用できる。本発明においては、経口液剤としての服用性を考慮すると、基剤となる溶媒には水を使用することが望ましいが、本発明の構成を満たし、効果を達成する限り、水以外の溶媒を含有してもよい。

[0042] 本発明の液剤の粘度測定の方法は通常もちいるものであれば特に制限されないが、本発明の液剤の粘度としては、例えば振動式粘度計（ビスコメイト VM-1A-M）を用いて室温環境下（25℃±3℃）で測定を行うとき、10～200 cPであるものが望ましく、より好ましくは、15～150 cPであり、さらに好ましくは、20～120 cP、さらに一層好ましくは20～90 cPである。上記の測定方法によって得られた粘度が10 cP未満の液剤では、目的とするより効果的な溶出制御効果が得られない可能性があり、200 cPを超えると、液の流動性が悪く、薬液の調製や服用が困難となる恐れがある。

[0043] 本発明の液剤は、ブロナンセリンまたはその薬理学的に許容される塩或いはその薬理学的に許容される溶媒和物、キサンタンガム、溶解補助剤、及び必要に応じて添加する糖もしくは糖アルコールや任意の成分を通常選択される慣用の方法によって各成分を水に添加し、最終的に溶解することにより製造することができる。

また、本発明においては、本発明の溶出挙動を示すことが確認された各成分の処方を含む固形状の製剤として調製してもよく、例えば本発明の処方を内包するカプセル剤等の固形製剤が挙げられる。

更に本発明においては、本発明の溶出挙動を示すことが確認された各成分

の処方にて本来含まれるべき量より少ない水を含んだ懸濁液等の液剤や半固形製剤として調製してもよく、服用時に水で希釈してから服用するような用時調製型の製剤であってもよい。

[0044] また、本発明の液剤は、医薬品としての安定性に優れているため、一般に広く使用されているガラス製ボトル、ポリエチレン製ボトルの他、ポリエチレンやアルミ多層フィルムによる分包容器などから適宜選択して使用することができる。

実施例

[0045] 以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0046] なお、以下の実施例、比較例及び参考例において、ブロナンセリンは大日本住友製薬（株）のものを、参考例 2 として用いたブロナンセリン錠剤はロナセン（登録商標）錠 4 m g（大日本住友製薬（株）製）を、クエン酸（無水）、スクラロースは三栄源エフ・エフ・アイ株式会社製のものを、クエン酸水和物は小松屋株式会社製のものをそれぞれ使用した。また、キサンタンガムはDSP五協フード&ケミカル株式会社製のエコーガム T / ケトロール T（実施例 1、2、5～13、16～21）、もしくは三栄源エフ・エフ・アイ株式会社製のサンエース NSG-C（実施例 3、4、14～15）を、ペクチンは三栄源エフ・エフ・アイ株式会社製のものを、アルギン酸ナトリウムはナカライテスク株式会社製のものを、ジェランガムはDSP五協フード&ケミカル株式会社製のものを、スクロースはナカライテスク株式会社製のものを、エリスリトールは日研化成株式会社製のものを、D-ソルビトールは純正化学株式会社製のものを、安息香酸ナトリウムは株式会社伏見製薬所製のものを、それぞれ使用した。

[0047] 実施例 1～4

精製水に、表 1 に記載の分量で、クエン酸（無水）、安息香酸ナトリウムを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌した。次に、この水溶液にブロナンセリンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶

解するまで攪拌後、精製水を加えて液量を調整した。さらに、この水溶液にキサンタンガムを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[表1]

実施例	1	2	3	4
ブロナンセリン (mg)	200	200	200	200
キサンタンガム (mg)	600	800	1000	1500
クエン酸 (無水) (mg)	480	480	480	480
安息香酸ナトリウム (mg)	50	50	50	50
精製水	全量で100mL			
ブロナンセリン含有量 (mg/mL)	2	2	2	2

[0048] 実施例 5 及び 6

精製水に、4.8 g のクエン酸 (無水)、0.5 g の安息香酸ナトリウム、2 g のブロナンセリンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌後、精製水を用いて液量を 1 L に調整することにより 2 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液を調製した。次に、この水溶液 100 mL を採取し、キサンタンガムを 400 mg 加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、4 mg/mL キサンタンガム-2 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液を調製した。さらに、この水溶液 20 mL を採取し、表 2 に記載の分量でスクロースを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[0049] 実施例 7 及び 8

実施例 5 ～ 6 において調製した 2 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液 100 mL を採取し、キサンタンガムを 600 mg 加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、6 mg/mL キサンタンガム-2 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液を調製した。さらに、この水溶液 20 mL を採取し、表 2 に記載の分量でスクロースを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、ブロナンセリン

含有液剤を調製した。

[表2]

実施例	5	6	7	8
4 mg/mL キサンタンガムー 2 mg/mL ブロナンセリン含有水 溶液 (mL)	20	20	—	—
6 mg/mL キサンタンガムー 2 mg/mL ブロナンセリン含有水 溶液 (mL)	—	—	20	20
スクロース (g)	1	2	1	2
ブロナンセリン含有量 (mg/mL)	2	2	2	2

[0050] 実施例 9～13

精製水に、2.4 g のクエン酸（無水）、0.25 g の安息香酸ナトリウム、1 g のブロナンセリンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌後、精製水を加えて液量を250 mL に調整することにより、4 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液を調製した。次に、この水溶液25 mL を採取し、表3に記載の分量でエリスリトールまたはソルビトールを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌した。さらに、表3に記載の分量でキサンタンガムを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌後、精製水を加えて液量を50 mL に調整することにより、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[表3]

実施例	9	10	11	12	13
4 mg/mL ブロナンセリン含有水 溶液 (mL)	25	25	25	25	25
キサンタンガム (mg)	200	200	200	200	200
エリスリトール (g)	5	10	—	—	—
ソルビトール (g)	—	—	5	10	15
精製水	全量で50 mL				
ブロナンセリン含有量 (mg/mL)	2	2	2	2	2

[0051] 実施例 14～15

精製水に、表4に記載の分量で、クエン酸（無水）、安息香酸ナトリウムを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌した。次に、この水溶液にブロナンセリンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌後、表4に記載の分量でソルビトールを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌し、精製水を加えて液量を調整した。さらに、この水溶液にキサンタンガムを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[表4]

実施例	14	15
ブロナンセリン (mg)	200	200
キサンタンガム (mg)	600	600
ソルビトール (g)	20	30
クエン酸（無水） (mg)	480	480
安息香酸ナトリウム (mg)	50	50
精製水	全量で100 mL	
ブロナンセリン含有量 (mg/mL)	2	2

[0052] 実施例 1 6

精製水に、21.2 gのクエン酸水和物、8 gの安息香酸ナトリウム、0.8 gのスクラロースを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌した。次に、この水溶液に8 gのブロナンセリンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌した。さらに、400 gのソルビトールを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌し、精製水を加えて液量を4000 mLに調整することにより、100 mg/mLソルビトールー2 mg/mLブロナンセリン含有水溶液を調製した。この水溶液1800 mLを採取し、10.8 gのキサンタンガムを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[0053] 実施例 1 7

精製水に、21.2 gのクエン酸水和物、8 gの安息香酸ナトリウム、0.

8 g のスクラロースを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌した。次に、この水溶液に8 g のブロナンセリンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌した。さらに、800 g のソルビトールを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌し、精製水を加えて液量を4000 mL に調整することにより、200 mg/mL ソルビトールー2 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液を調製した。この水溶液1800 mL を採取し、10.8 g のキサンタンガムを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[0054] 実施例 18

精製水に、21.2 g のクエン酸水和物、8 g の安息香酸ナトリウム、0.8 g のスクラロースを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌した。次に、この水溶液に8 g のブロナンセリンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌した。さらに、1200 g のソルビトールを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌し、精製水を加えて液量を4000 mL に調整することにより、300 mg/mL ソルビトールー2 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液を調製した。この水溶液1800 mL を採取し、10.8 g のキサンタンガムを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[0055] 実施例 19

キサンタンガムの量を14.4 g に変更する以外は実施例16に記載の方法と同様にして、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[0056] 実施例 20

キサンタンガムの量を14.4 g に変更する以外は実施例17に記載の方法と同様にして、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[0057] 実施例 21

キサンタンガムの量を14.4 g に変更する以外は実施例18に記載の方

法と同様にして、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

さらに、実施例 16～21 で調整したブロナンセリン含有液剤の pH を、第 15 改正日本薬局方 一般試験法に記載された方法に従い、測定した。実施例 16～21 で得られた液剤の pH を表 5 に示した。

[表5]

実施例	16	17	18	19	20	21
100 mg/mL ソルビトール-2 mg/mL ブロナンセリン水溶液 (mL)	1800	-	-	1800	-	-
200 mg/mL ソルビトール-2 mg/mL ブロナンセリン水溶液 (mL)	-	1800	-	-	1800	-
300 mg/mL ソルビトール-2 mg/mL ブロナンセリン水溶液 (mL)	-	-	1800	-	-	1800
キサンタンガム (g)	10.8	10.8	10.8	14.4	14.4	14.4
ブロナンセリン含有量 (mg/mL)	2	2	2	2	2	2
pH	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6

[0058] 比較例 1～4

精製水に、2.4 g のクエン酸（無水）、0.25 g の安息香酸ナトリウム、1 g のブロナンセリンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌後、精製水を加えて液量を 250 mL に調整することにより、4 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液を調製した。この水溶液 50 mL を採取し、表 6 に記載の分量でアラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ジェランガム、もしくはペクチンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌後、精製水を加えて液量を調整することにより、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[表6]

比較例	1	2	3	4
4 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液 (mL)	50	50	50	50
アラビアゴム (mg)	800	—	—	—
アルギン酸ナトリウム (mg)	—	800	—	—
ジェランガム (mg)	—	—	2500	—
ペクチン (mg)	—	—	—	2500
精製水	全量で100 mL			
ブロナンセリン含有量 (mg/mL)	2	2	2	2

[0059] 比較例 5～6

精製水に、4.8 gのクエン酸（無水）、0.5 gの安息香酸ナトリウム、2 gのブロナンセリンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌後、精製水を用いて液量を1 Lに調整することにより2 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液を調製した。次に、この水溶液100 mLを採取し、ペクチンを2 g加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、20 mg/mL ペクチン—2 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液を調製した。さらに、この水溶液に表7に記載の分量でスクロースを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌することにより、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[表7]

比較例	5	6
20 mg/mL ペクチン—2 mg/mL ブロナンセリン含有水溶液 (mL)	100	100
スクロース (g)	5	10
ブロナンセリン含有量 (mg/mL)	2	2

[0060] 参考例 1

精製水に、0.48 gのクエン酸（無水）、0.05 gの安息香酸ナトリウム、0.16 gのスクラロースを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌した。次に、この水溶液に0.2 gのブロナンセリンを加え、マグネティックスターラーを用いて溶解するまで攪拌し、精製水を加え

て液量を100 mLに調整することにより、ブロナンセリン含有液剤を調製した。

[0061] 上記実施例1～21、比較例1～6及び参考例1の処方の一覧を表8-1～表8-4に示す。

[表8-1]

実施例	1	2	3	4	5	6	7
ブロナンセリン (mg/mL)	2	2	2	2	2	2	2
キサンタンガム (mg/mL)	6	8	10	15	4	4	6
スクロース (mg/mL)	—	—	—	—	50	100	50
エリスリトール (mg/mL)	—	—	—	—	—	—	—
ソルビトール (mg/mL)	—	—	—	—	—	—	—
スクラロース (mg/mL)	—	—	—	—	—	—	—
クエン酸（無水） (mg/mL)	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
クエン酸水和物 (mg/mL)	—	—	—	—	—	—	—
安息香酸ナトリウム (mg/mL)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[表8-2]

実施例	8	9	10	11	12	13	14
プロナンセリン (mg/mL)	2	2	2	2	2	2	2
キサンタンガム (mg/mL)	6	4	4	4	4	4	6
スクロース (mg/mL)	100	—	—	—	—	—	—
エリスリトール (mg/mL)	—	100	200	—	—	—	—
ソルビトール (mg/mL)	—	—	—	100	200	300	200
スクラロース (mg/mL)	—	—	—	—	—	—	—
クエン酸（無水） (mg/mL)	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
クエン酸水和物 (mg/mL)	—	—	—	—	—	—	—
安息香酸ナトリウム (mg/mL)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[表8-3]

実施例	15	16	17	18	19	20	21
プロナンセリン (mg/mL)	2	2	2	2	2	2	2
キサンタンガム (mg/mL)	6	6	6	6	8	8	8
スクロース (mg/mL)	—	—	—	—	—	—	—
エリスリトール (mg/mL)	—	—	—	—	—	—	—
ソルビトール (mg/mL)	300	100	200	300	100	200	300
スクラロース (mg/mL)	—	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
クエン酸（無水） (mg/mL)	4.8	—	—	—	—	—	—
クエン酸水和物 (mg/mL)	—	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
安息香酸ナトリウム (mg/mL)	0.5	2	2	2	2	2	2

[表8-4]

比較例	1	2	3	4	5	6	参考例 1
ブロナンセリン (mg/mL)	2	2	2	2	2	2	2
アラビアゴム (mg/mL)	8	—	—	—	—	—	—
アルギン酸ナトリウム (mg/mL)	—	8	—	—	—	—	—
ジェランガム (mg/mL)	—	—	25	—	—	—	—
ペクチン (mg/mL)	—	—	—	25	20	20	—
スクロース (mg/mL)	—	—	—	—	50	100	—
スクラロース (mg/mL)	—	—	—	—	—	—	1.6
クエン酸（無水） (mg/mL)	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
安息香酸ナトリウム (mg/mL)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[0062] 試験例 1

実施例 1 ～ 15 及び比較例 1 ～ 6 で調製したブロナンセリン含有液剤から採取した薬物 4 mg 相当の試料、及び参考例 2 として用いた錠剤を用いて、溶出試験（温度：37℃、試験液：溶出試験第 2 液、試験法：パドル法、回転数：50 回／分）を行った。表 9 に試験開始 15 分後、30 分後、60 分後の溶出率を示す。

[表9]

	溶出率 (%)		
	試験開始 15分後	試験開始 30分後	試験開始 60分後
実施例 1	44	37	36
実施例 2	45	46	44
実施例 3	32	27	29
実施例 4	18	18	21
実施例 5	43	43	40
実施例 6	31	33	35
実施例 7	16	20	25
実施例 8	19	20	26
実施例 9	45	51	45
実施例 10	36	47	42
実施例 11	40	45	42
実施例 12	29	34	34
実施例 13	19	30	38
実施例 14	15	18	27
実施例 15	18	23	32
比較例 1	76	77	83
比較例 2	69	71	76
比較例 3	88	88	88
比較例 4	95	92	93
比較例 5	73	70	70
比較例 6	69	68	67
参考例 2	20	26	30

[0063] 試験例 2

実施例 20、21 及び参考例 1 で調製したブロナンセリン含有液剤から採取した薬物 4 mg 相当の試料を用いて、溶出試験（温度：37℃、試験液：溶出試験第 2 液、試験法：パドル法、回転数：50 回／分）を行った。表 10 に試験開始 10 分後、30 分後、60 分後の溶出率を示す。

[表10]

	溶出率 (%)		
	試験開始 10分後	試験開始 30分後	試験開始 60分後
実施例 20	18	36	36
実施例 21	13	39	34
参考例 1	100	100	100

[0064] 試験例 3

実施例 1、3、4、6 及び 8～15 で調製したブロナンセリン含有液剤から採取した薬物 4 m g 相当の試料、及び参考例 2 として用いた錠剤を用いて、溶出試験（温度：37℃、試験液：溶出試験第 1 液、試験法：パドル法、回転数：50 回／分）を行った。表 11 に試験開始 15 分後、30 分後、60 分後の溶出率を示す。

[表11]

	溶出率 (%)		
	試験開始 15 分後	試験開始 30 分後	試験開始 60 分後
実施例 1	—	86	81
実施例 3	50	91	75
実施例 4	48	74	73
実施例 6	73	74	73
実施例 8	71	82	82
実施例 9	84	84	86
実施例 10	86	88	90
実施例 11	91	87	88
実施例 12	86	86	87
実施例 13	82	83	85
実施例 14	79	88	87
実施例 15	66	84	83
参考例 2	104	98	103

[0065] 試験例 4

実施例 20、21 及び参考例 1 で調製したブロナンセリン含有液剤から採取した薬物 4 m g 相当の試料を用いて、溶出試験（温度：37℃、試験液：溶出試験第 1 液、試験法：パドル法、回転数：50 回／分）を行った。表 12 に試験開始 10 分後、30 分後、60 分後の溶出率を示す。

[表12]

	溶出率 (%)		
	試験開始 10 分後	試験開始 30 分後	試験開始 60 分後
実施例 20	47	83	97
実施例 21	38	57	92
参考例 1	100	100	100

[0066] 試験例 5

実施例 1～9、11～15、比較例 5 及び 6 で調製したブロナンセリン含有液剤から採取した試料を用いて、振動式粘度計（ビスコメイト VM-1A-M）により粘度を測定した。表 13 に各試料の評価結果を示す。

[表13]

	粘度 (cP)	粘度測定時の試料温度 (°C)
実施例 1	3.9	2.6
実施例 2	5.5	2.6
実施例 3	6.2	2.6
実施例 4	10.7	2.6
実施例 5	2.3	2.7
実施例 6	2.4	2.7
実施例 7	4.0	2.7
実施例 8	4.1	2.7
実施例 9	2.6	2.5
実施例 11	2.7	2.4
実施例 12	3.1	2.4
実施例 13	3.6	2.4
実施例 14	4.0	2.7
実施例 15	4.4	2.7
比較例 5	9.2	2.7
比較例 6	10.0	2.7

[0067] 試験例 6

実施例 16～21 で調製したブロナンセリン含有液剤から採取した試料を用いて、振動式粘度計（ビスコメイト VM-1A-M）により粘度を測定した。表 14 に各試料の評価結果を示す。

[表14]

	粘度 (cP)	粘度測定時の試料温度 (°C)
実施例 16	4.0	2.6
実施例 17	4.6	2.6
実施例 18	5.3	2.6
実施例 19	5.5	2.6
実施例 20	6.3	2.6
実施例 21	8.0	2.6

[0068] 試験例 1（表 9）及び試験例 2（表 10）より、溶出試験第 2 液において

、比較例 1 ～ 7 で調製したブロナンセリン含有液剤は、同じ 4 m g 相当量の錠剤の 2 倍以上の高い溶出率を示したのに対し、キサントガムを添加した実施例 1 ～ 1 5、2 0 および 2 1 で調製されたブロナンセリン含有液剤は、いずれも錠剤と類似した溶出率を示し、かつ、溶出試験第 1 液においても、錠剤と同様に高い溶出率を示した。また、実施例 5 ～ 1 5、2 0 および 2 1 で調製したブロナンセリン含有液剤の溶出試験結果から、スクロース、エリスリトール、ソルビトールを添加することで、より低いキサントガム添加量においても溶出試験第 2 液における溶出率をコントロールすることが可能であることがわかった。

[0069] これらの結果は、試験例 5（表 1 3）および試験例 6（表 1 4）に示したように、単に液剤の粘度を高めたことによるものではなく、特定の成分を用いることで、溶液の溶出挙動を制御することを可能にしたものであることを示している。

[0070] 試験例 7

実施例 3、4、6、9 及び 1 1 ～ 1 5 で調製したブロナンセリン含有液剤について、p H を測定した。なお、p H 測定は第 1 5 改正日本薬局方 一般試験法に記載された方法に従い、実施した。表 1 5 に各試料の評価結果を示す。

[表15]

	p H
実施例 3	3. 3
実施例 4	3. 4
実施例 6	3. 2
実施例 9	3. 2
実施例 1 1	3. 2
実施例 1 2	3. 2
実施例 1 3	3. 2
実施例 1 4	3. 3
実施例 1 5	3. 3

[0071] 試験例 8（保存安定性試験 1）

実施例 3 及び 1 2 ～ 1 5 で調製したブロナンセリン含有液剤を、各々 4 0

℃で1箇月及び60℃で1箇月保存した後、溶出試験第2液または溶出試験第1液を用いて溶出試験を行った。表16に溶出試験第2液における評価結果を、表17に溶出試験第1液における評価結果を示す。なお、溶出試験第2液または溶出試験第1液における溶出試験は、それぞれ試験例1または試験例3と同様の方法で行った。

[表16]

	溶出率 (%)					
	60℃, 1箇月			40℃, 1箇月		
	試験開始 15分後	試験開始 30分後	試験開始 60分後	試験開始 15分後	試験開始 30分後	試験開始 60分後
実施例3	—	30	27	15	22	28
実施例12	61	58	42	43	51	44
実施例13	49	57	43	69	59	40
実施例14	25	27	30	19	24	33
実施例15	28	34	34	15	21	25

[表17]

	溶出率 (%)					
	60℃, 1箇月			40℃, 1箇月		
	試験開始 15分後	試験開始 30分後	試験開始 60分後	試験開始 15分後	試験開始 30分後	試験開始 60分後
実施例3	—	89	87	67	80	88
実施例12	94	94	94	96	96	97
実施例13	92	94	94	95	96	96
実施例14	96	96	96	94	93	94
実施例15	76	95	95	91	94	94

[0072] 試験例9 (保存安定性試験2)

実施例20及び21で調製したブロナンセリン含有液剤を、各々40℃で1箇月保存した後、溶出試験第2液または溶出試験第1液を用いて溶出試験を行った。表18に溶出試験第2液における評価結果を、表19に溶出試験第1液における評価結果を示す。なお、溶出試験第2液または溶出試験第1液における溶出試験は、それぞれ試験例2または試験例4と同様の方法で行った。

[表18]

	溶出率 (%)		
	4 0℃, 1 箇月		
	試験開始 1 0分後	試験開始 3 0分後	試験開始 6 0分後
実施例 2 0	1 5	3 2	4 0
実施例 2 1	1 3	2 6	3 6

[表19]

	溶出率 (%)		
	4 0℃, 1 箇月		
	試験開始 1 0分後	試験開始 3 0分後	試験開始 6 0分後
実施例 2 0	3 5	9 2	9 5
実施例 2 1	3 1	6 2	9 4

[0073] 試験例 1 0 (保存安定性試験 3)

実施例 3、4 及び 1 1～2 1 で調製したプロナンセリン含有液剤をガラス製容器に充填・密栓し、6 0℃で 1 箇月、4 0℃で 3 箇月、または 2 5℃で 3 箇月保存し、安定性 (p H) を評価した。表 2 0 に各試料の評価結果を示す。なお、p H は試験例 7 と同様の方法で測定した。

[表20]

	p H		
	6 0℃, 1 箇月	4 0℃, 3 箇月	2 5℃, 3 箇月
実施例 3	3. 3	3. 3	3. 3
実施例 4	3. 4	3. 3	3. 4
実施例 1 1	3. 2	3. 2	3. 2
実施例 1 2	3. 2	3. 2	3. 2
実施例 1 3	3. 2	3. 2	3. 2
実施例 1 4	3. 3	3. 3	3. 3
実施例 1 5	3. 4	3. 3	3. 3
実施例 1 6	3. 7	3. 7	3. 7
実施例 1 7	3. 6	3. 6	3. 7
実施例 1 8	3. 7	3. 7	3. 7
実施例 1 9	3. 7	3. 7	3. 7
実施例 2 0	3. 7	3. 7	3. 7
実施例 2 1	3. 7	3. 7	3. 7

[0074] 試験例 1 1 (保存安定性試験 4)

実施例 3、4 及び 1 1 ～ 2 1 で調製したブロナンセリン含有液剤をガラス製容器に充填・密栓し、4 0℃で3箇月、または2 5℃で3箇月保存し、安定性（粘度）を評価した。表 2 1 に各試料の評価結果を示す。なお、粘度は振動式粘度計（ビスコメイト VM-1 A-M）によって測定した。

[表21]

	4 0℃, 3 箇月		2 5℃, 3 箇月	
	粘度 (c P)	粘度測定時の 試料温度 (℃)	粘度 (c P)	粘度測定時の 試料温度 (℃)
実施例 3	7 4	2 3	6 5	2 3
実施例 4	1 2 3	2 4	1 0 6	2 4
実施例 1 1	2 1	2 7	2 2	2 7
実施例 1 2	2 3	2 7	2 4	2 7
実施例 1 3	2 9	2 7	2 9	2 7
実施例 1 4	4 5	2 4	3 7	2 5
実施例 1 5	4 1	2 5	4 5	2 5
実施例 1 6	2 9	2 5	3 2	2 5
実施例 1 7	3 6	2 5	3 5	2 5
実施例 1 8	4 0	2 5	4 6	2 5
実施例 1 9	5 6	2 5	5 2	2 5
実施例 2 0	4 8	2 5	5 0	2 5
実施例 2 1	6 9	2 5	5 8	2 5

[0075] 試験例 1 2 (保存安定性試験 5)

実施例 1 2 ～ 2 1 で調製したブロナンセリン含有液剤をガラス製容器に充填・密栓し、6 0℃で1 箇月保存し、安定性（純度）を評価した。表 2 2 に各試料の評価結果を示す。なお、純度は、逆相カラム（ODSカラム）を用いた液体クロマトグラフィーによってアイソクラティック法により測定し、検出された全てのピークの総面積値を1 0 0%としたときのブロナンセリン由来ピークの面積百分率で示した。

[表22]

	純度 (%)	
	開始時	60℃, 1箇月
実施例12	99.9	99.9
実施例13	99.9	99.8
実施例14	99.9	99.9
実施例15	99.9	99.9
実施例16	99.9	99.8
実施例17	99.9	99.8
実施例18	99.9	99.8
実施例19	99.9	99.8
実施例20	99.9	99.8
実施例21	99.9	99.8

[0076] 試験例13 (保存安定性試験6)

実施例16～21で調製したブロナンセリン含有液剤をガラス製容器に充填・密栓し、60℃で1箇月、40℃で3箇月、または25℃で3箇月保存し、安定性(含量)を評価した。表23に各試料の評価結果を示す。なお、含量は、逆相カラム(ODSカラム)を用いた液体クロマトグラフィーによってアイソクラティック法により測定し、ブロナンセリン表示量を100%としたときの相対値で示した。

[表23]

	含量 (%)			
	開始時	60℃, 1箇月	40℃, 3箇月	25℃, 3箇月
実施例16	104	98	96	98
実施例17	105	104	103	97
実施例18	104	100	100	100
実施例19	103	100	97	99
実施例20	105	103	101	100
実施例21	103	101	99	100

[0077] 保存安定性試験の結果、表16～23に示すように、本発明の経口液剤は製剤的に優れた安定性を示すことがわかった。

[0078] 試験例14 (動物における吸収性評価1)

実施例3及び4で調製したブロナンセリン含有液剤を2mL(4mg相当量)ビーグル犬に服用させ、投与後15、30、45、60、90分後及び

2、4、6、8、24時間後の時点で血中濃度を測定し、最高血中濃度 (C_{max}) 及び24時間までの吸収量 (AUC_{0-24h}) を評価した。各試料の評価結果を図1及び表24に示す。

[表24]

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
実施例3	17.1 ± 5.8	74.1 ± 22.0
実施例4	17.4 ± 8.5	71.3 ± 24.4

[0079] 試験例15 (動物における吸収性評価2)

実施例21で調製したブロナンセリン含有液剤を2mL (4mg相当量)、及び参考例2として用いた錠剤をビーグル犬に服用させ、投与後15、30、45、60、90分後及び2、4、6、8、24時間後の時点で血中濃度を測定し、最高血中濃度 (C_{max}) 及び24時間までの吸収量 (AUC_{0-24h}) を評価した。各試料の評価結果を図2及び表25に示す。

[表25]

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
参考例2	20.5 ± 8.3	87.2 ± 28.5
実施例21	19.0 ± 7.8	84.1 ± 28.0

[0080] 吸収性試験の結果から、キサンタンガムを添加した増粘液剤は、ブロナンセリンの溶出量が制御され、体内において固形製剤と類似した吸収性を示すことがわかった。

[0081] 以上の結果から、キサンタンガムを添加することで、溶液の溶出挙動を制御する本発明の特徴が示された。さらに、本発明により、溶液からのブロナンセリンの溶出性の制御が可能であり、ひいてはブロナンセリンの *in vivo* における吸収性の制御が可能となることが示された。

産業上の利用可能性

[0082] 本発明によれば、酸性から中性の幅広いpH範囲でブロナンセリン含有経口液剤の溶出制御が可能であり、固形製剤と類似の溶出性を示すブロナンセリン溶出制御液剤を提供することができる。

請求の範囲

- [請求項1] (a) 2-(4-エチル-1-ピペラジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ [b] ピリジン (以下「活性成分」という。)、
- (b) キサンタンガム及び
- (c) 溶解補助剤
- を含有する水溶液であって、4 mg 相当量の活性成分 (a) を含有する液を用いて第15改正日本薬局方に記載の溶出試験 (温度: 37℃、試験法: パドル法、回転数: 50 rpm) を行うとき、溶出試験第2液による試験開始60分後の溶出率が20～50%であり、溶出試験第1液による試験開始60分後の溶出率が70～100%である経口液剤。
- [請求項2] 該水溶液中の活性成分 (a) の含有量が、0.1 mg/mL～6 mg/mL である請求項1に記載の経口液剤。
- [請求項3] 該水溶液中のキサンタンガム (b) の含有量が、1 mg/mL～20 mg/mL である請求項1または2に記載の経口液剤。
- [請求項4] 第15改正日本薬局方に記載の溶出試験 (温度: 37℃、試験法: パドル法、回転数: 50 rpm) を行うとき、溶出試験第2液による試験開始60分後の溶出率が25～45%であり、溶出試験第1液による試験開始60分後の溶出率が80～100%である請求項1～3のいずれかに記載の経口液剤。
- [請求項5] 該水溶液の pH が2～5である、請求項1～4のいずれかに記載の経口液剤。
- [請求項6] 溶解補助剤 (c) が、酸である請求項1～5のいずれかに記載の経口液剤。
- [請求項7] 溶解補助剤 (c) が、塩酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸からなる群から選択される少なくとも1種である請求項6に記載の経口液剤。

- [請求項8] 溶解補助剤（c）が、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸からなる群から選択される少なくとも1種である請求項6または7に記載の経口液剤。
- [請求項9] さらに（d）糖もしくは糖アルコールを含むことを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載の経口液剤。
- [請求項10] 糖もしくは糖アルコール（d）が、エリスリトール、ソルビトール、スクロース、トレハロース及び乳糖からなる群から選択される少なくとも1種である請求項9に記載の経口液剤。
- [請求項11] 糖もしくは糖アルコール（d）が、スクロース、エリスリトール及びソルビトールからなる群から選択される少なくとも1種以上である請求項9または10に記載の経口液剤。
- [請求項12] 糖もしくは糖アルコールの含有量が、50～400 mg/mLである請求項9～11のいずれかに記載の経口液剤。
- [請求項13] （a）活性成分、
（b）キサンタンガム、及び
（c）溶解補助剤
を含有する水溶液であって、該活性成分（a）の含有量が0.1～6 mg/mLである経口液剤。
- [請求項14] （a）活性成分、
（b）キサンタンガム、
（c）溶解補助剤、及び
（d）糖又は糖アルコール
を含有する水溶液であって、該活性成分（a）の含有量が0.1～6 mg/mLであって、pHが2～5である経口液剤。
- [請求項15] （a）活性成分、
（b）キサンタンガム、
（c）クエン酸、リンゴ酸及び酒石酸からなる群から選択される少なくとも1種の溶解補助剤、及び

(d) スクロース、エリスリトール及びソルビトールからなる群から選択される少なくとも1種の糖又は糖アルコールを含有する水溶液であって、該活性成分(a)の含有量が0.1～6 mg/mLであって、pHが2～5である経口液剤。

[請求項16]

(a) 活性成分、

(b) キサンタンガム、

(c) クエン酸、リンゴ酸及び酒石酸からなる群から選択される少なくとも1種の溶解補助剤、

(d) スクロース、エリスリトール及びソルビトールからなる群から選択される少なくとも1種の糖又は糖アルコール、及び

(e) 安息香酸及び安息香酸ナトリウムからなる群から選択される1種以上の保存剤

を含有する水溶液であって、該活性成分(a)の含有量が0.5～4 mg/mLであって、pHが2～5である経口液剤。

[請求項17]

該水溶液中のキサンタンガム(b)の含有量が、1 mg/mL～20 mg/mLである請求項13～16のいずれかに記載の経口液剤。

[請求項18]

糖もしくは糖アルコール(d)の含有量が、50～400 mg/mLである請求項14～17のいずれかに記載の経口液剤。

[請求項19]

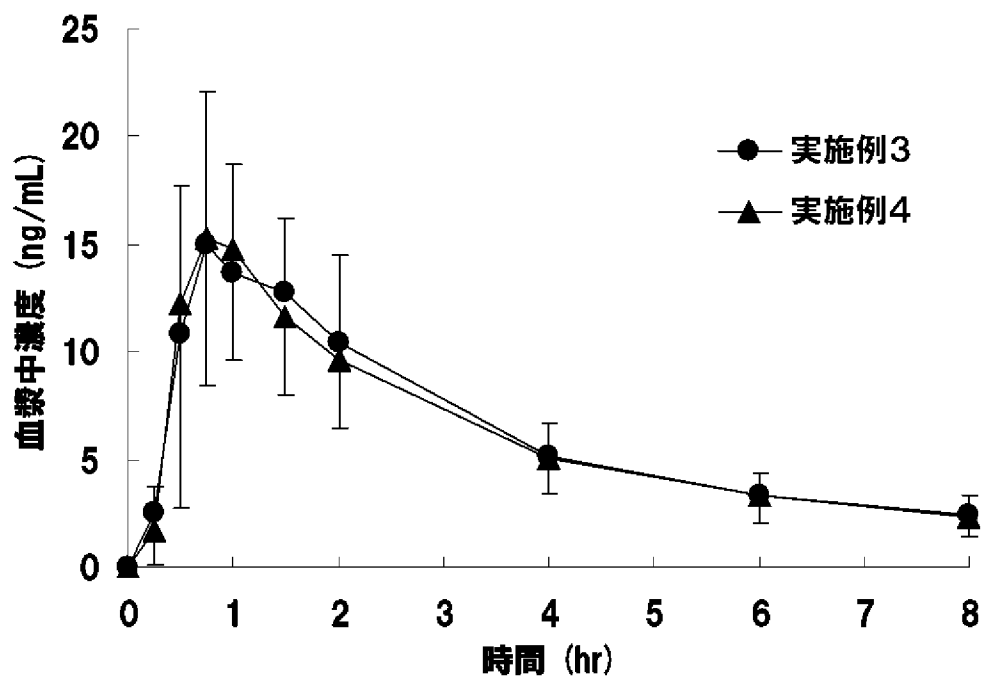
活性成分(a)の4 mg相当量の液を用いて第15改正日本薬局方に記載の溶出試験(温度: 37℃、試験法: パドル法、回転数: 50 rpm)を行うとき、溶出試験第2液による試験開始60分後の溶出率が20～50%であり、溶出試験第1液による試験開始60分後の溶出率が70～100%である請求項13～18のいずれかに記載の経口液剤。

[請求項20]

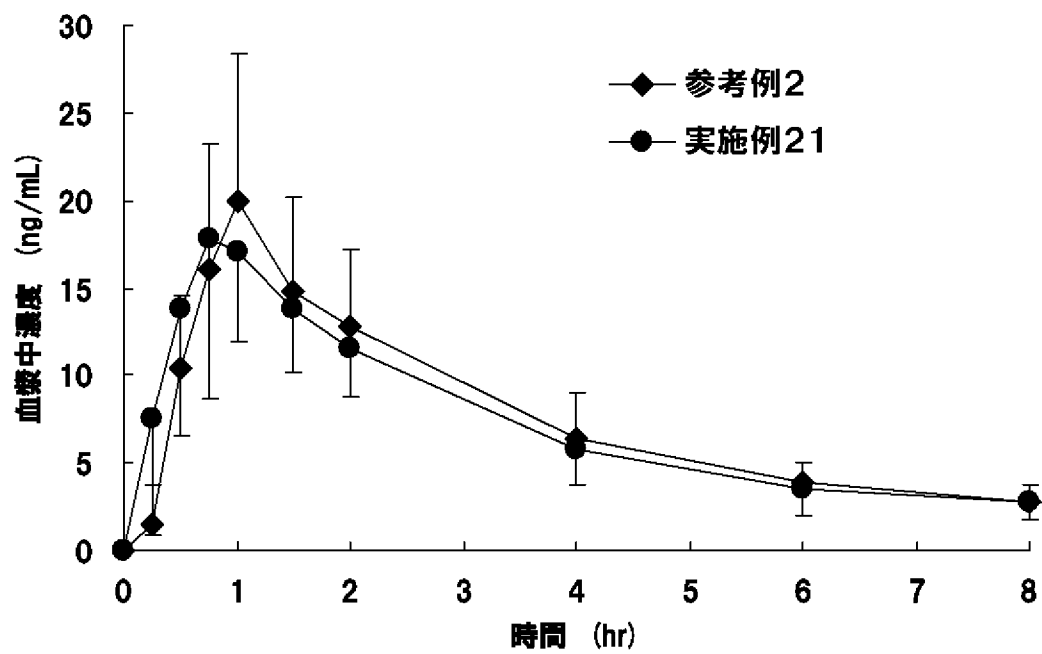
活性成分(a)の4 mg相当量の液を用いて第15改正日本薬局方に記載の溶出試験(温度: 37℃、試験法: パドル法、回転数: 50 rpm)を行うとき、溶出試験第2液による試験開始60分後の溶出率が25～45%であり、溶出試験第1液による試験開始60分後の

溶出率が80～100%である請求項13～19のいずれかに記載の経口液剤。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/079694

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/496(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, C07D221/04(2006.01)i

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)

A61K9/00-9/72, 31/33-31/80, 47/00-47/48, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 7-47574 B2 (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 May 1995 (24.05.1995), claims 5, 6; page 14; page 27, pharmaceutical preparation examples 4, 5 & DE 69010232 C2	1-20
A	SDA Zakkan, kyupin no Nikki Ki ga Mukeba Koshin (Seishinkai no Blog), 11 September 2007 (11.09.2007), internet<URL:http://ameblo.jp/kyupin/theme3-10005991450.html>	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 January, 2012 (20.01.12)

Date of mailing of the international search report
31 January, 2012 (31.01.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/079694

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Iyakuhin Interview Form, 'III.Yuko Seibun ni Kansuru Komoku 2.Butsuri Kagakuteki Seishitsu', Lonasen tablet, Lonasen powder, 2008, (Although the revised 5th edition is currently issued, it is considered that similar descriptions are present in the above indicated portion even in the original issue.)	1-20
A	WO 2007/142295 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 13 December 2007 (13.12.2007), entire text & US 2009/0169605 A1 & EP 2036559 A1	1-20

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. A61K31/496(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, C07D221/04(2006.01)i			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. A61K9/00-9/72, 31/33-31/80, 47/00-47/48, A61P1/00-43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 2 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 2 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 2 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	JP 7-47574 B2（大日本製薬株式会社）1995.05.24, 請求項5, 6, 第14頁, 第27頁の製剤例4, 5 & DE 69010232 C2	1-20	
A	SDA 雑感, kyupin の日記 気が向けば更新（精神科医のブログ）, 2007.09.11, インターネット <URL:http://ameblo.jp/kyupin/theme3-10005991450.html>	1-20	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 2 0 . 0 1 . 2 0 1 2		国際調査報告の発送日 3 1 . 0 1 . 2 0 1 2	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 澤田 浩平	4 C 3 3 3 8
		電話番号 03-3581-1101	内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	医薬品インタビューフォーム， 「III. 有効成分に関する項目 2. 物理化学的性質」， ロナセン錠、ロナセン散，2008， (現在は改訂第5版が発行されているが、発売時に発行されたもの においても指摘箇所に同様の記載があると認められる)	1-20
A	WO 2007/142295 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2007. 12. 13， 全文 & US 2009/0169605 A1 & EP 2036559 A1	1-20