

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-189645

(P2019-189645A)

(43) 公開日 令和1年10月31日(2019.10.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	

審査請求 有 請求項の数 9 O L 外国語出願 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-125672 (P2019-125672)	(71) 出願人	506339316
(22) 出願日	令和1年7月5日 (2019.7.5)		スパーナス ファーマシューティカルズ
(62) 分割の表示	特願2017-161044 (P2017-161044)		インコーポレイテッド
	の分割		アメリカ合衆国, 20850 メリーランド,
原出願日	平成23年3月30日 (2011.3.30)		ロックビル, イースト ギュッド ド
(31) 優先権主張番号	61/282,787		ライブ 1550
(32) 優先日	平成22年3月31日 (2010.3.31)	(74) 代理人	110000796
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		特許業務法人三枝国際特許事務所
		(72) 発明者	チャン ロンクン
			アメリカ合衆国 20850 メリーランド州
			ロックヴィル パイン ビューレーン 13607

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CNS化合物の安定化製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】優れた安定性を有するモリンドンの製剤及びそれを投与方法の提供。

【解決手段】医薬品有効成分としてのモリンドンと、pH依存性(腸溶性)ポリマー及びpH非依存性ポリマーから選択される少なくとも1つの放出制御性ポリマーと、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含み、該製剤中の総水分量が該製剤の5重量%以下である、モリンドンの調節放出性製剤。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

モリンドンの調節放出性製剤であって、医薬品有効成分としてのモリンドンと、pH 依存性（腸溶性）ポリマー及び pH 非依存性ポリマーから選択される少なくとも 1 つの放出制御性ポリマーと、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含み、該製剤中の総水分量が該製剤の 5 重量% 以下である、モリンドンの調節放出性製剤。

【請求項 2】

持続放出性成分及び遅延放出性成分から選択される第 1 のモリンドン含有成分と、即時放出性成分、持続放出性成分及び遅延放出性成分から選択される第 2 のモリンドン含有成分とを含む、請求項 1 に記載の製剤。

10

【請求項 3】

1 日 1 回投与のための、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 4】

0.1 mg ~ 200 mg のモリンドンを含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 5】

前記製剤の 5 重量% ~ 95 重量% の少なくとも 1 つの腸溶性ポリマーを含む、請求項 2 に記載の遅延放出性成分。

【請求項 6】

前記製剤の 5 重量% ~ 95 重量% の pH 非依存性ポリマーを含む、請求項 2 に記載の持続放出性成分。

20

【請求項 7】

前記第 1 の成分が複数の遅延放出性モリンドン含有ペレットを含み、前記第 2 の成分が、即時放出性ペレット、持続放出性ペレット及び遅延放出性ペレットから選択される複数のモリンドン含有ペレットを含む、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 8】

前記遅延放出性ペレットが、DR コーティングでコーティングされた即時放出性コアを含む、請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 9】

前記遅延放出性ペレットが、DR コーティングでコーティングされた持続放出性コアを含む、請求項 7 に記載の製剤。

30

【請求項 10】

前記持続放出性ペレットが、pH 非依存性ポリマーの層でコーティングされた即時放出性コアを含む、請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 11】

前記持続放出性ペレットが、持続放出性マトリックスコアを含む、請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 12】

前記第 2 の成分が複数の遅延放出性ペレットを含み、成分 1 及び成分 2 が互いに異なる、請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 13】

前記第 1 の成分が複数の持続放出性モリンドン含有ペレットを含み、前記第 2 の成分が、即時放出性ペレット及び持続放出性ペレットから選択される複数のモリンドン含有ペレットを含む、請求項 2 に記載の製剤。

40

【請求項 14】

成分 1 及び成分 2 の両方が複数の持続放出性ペレットを含み、成分 1 及び成分 2 が互いに異なる、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 15】

前記第 1 の成分が、DR コーティングでコーティングされたモリンドン含有コアを含み、前記第 2 の成分が、該 DR コーティングの上にコーティングされた IR 薬物層又は持続放出性薬物層を含む、請求項 2 に記載の製剤。

50

- 【請求項 16】
前記モリンドン含有コアが即時放出性コアである、請求項 15 に記載の製剤。
- 【請求項 17】
前記モリンドン含有コアが持続放出性コアである、請求項 15 に記載の製剤。
- 【請求項 18】
前記持続放出性コアが、pH 非依存性ポリマーのコーティングでコーティングされた即時放出性コアを含む、請求項 17 に記載の製剤。
- 【請求項 19】
前記持続放出性コアが、少なくとも 1 つの pH 非依存性ポリマーと混和したモリンドンを
含む、請求項 17 に記載の製剤。 10
- 【請求項 20】
前記第 2 の成分が、前記 IR 薬物層の上に pH 非依存性ポリマーのコーティングを更に
含む、請求項 15 に記載の製剤。
- 【請求項 21】
前記持続放出性薬物層が、少なくとも 1 つの pH 非依存性ポリマーと混和したモリンド
ンを含む、請求項 15 に記載の製剤。
- 【請求項 22】
成分 1 及び成分 2 が同一である、請求項 2 に記載の製剤。
- 【請求項 23】
モリンドン及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む浸透圧コアと、該コ
アを直接取り囲む速度制御半透膜とを含む、請求項 1 に記載の製剤。 20
- 【請求項 24】
前記半透膜の上にモリンドン含有層を更に含む、請求項 23 に記載の製剤。
- 【請求項 25】
前記モリンドン含有層が即時放出性、持続放出性又は遅延放出性である、請求項 24 に
記載の製剤。
- 【請求項 26】
酸性化剤又は疎水化剤から選択される安定化剤を更に含む、請求項 1 に記載の製剤。
- 【請求項 27】
前記酸性化剤を前記製剤に含有させることによって安定化される、請求項 26 に記載の
製剤。 30
- 【請求項 28】
前記酸性化剤がフマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、エドト酸、
アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸、安息香酸、ブタン二酸、エリソルビン酸、乳
酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタミン酸、ソルビン酸、コハク酸、(希)塩酸、(希)
硝酸、(希)リン酸、(希)硫酸、アラビアゴム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウ
ム、アンモニウムミョウバン、塩化アンモニウム、カルボマー、エドト酸カルシウム二ナ
トリウム、エドト酸二ナトリウム、メタクリル酸コポリマー、ポリ(アクリル酸メチル -
co-メタクリル酸メチル - co-メタクリル酸)、ポリカルボフィル、ポリデキストロ
ース、カリウムミョウバン、リン酸二水素カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸二
水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛及び医薬品グレ
ードのイオン交換樹脂から選択される、請求項 27 に記載の製剤。 40
- 【請求項 29】
疎水化剤を前記製剤に組み入れることによって安定化される、請求項 26 に記載の製剤
。
- 【請求項 30】
前記疎水化剤がステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、及び
ステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ワックス及び硬化植物油か
ら選択される、請求項 29 に記載の製剤。
- 【請求項 31】 50

少なくとも1つの賦形剤が、増量剤、充填剤、滑沢剤、湿潤剤及び溶解度向上剤、並びに分散剤から選択される低水分賦形剤である、請求項2に記載の製剤。

【請求項32】

前記pH依存性(腸溶性)ポリマーが、Eudragit(登録商標)FS 30 D(ポリ(アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸))、Eudragit(登録商標)L及びEudragit(登録商標)S(ポリ(メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル))、Eudragit(登録商標)L 100-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー)、Eudragit(登録商標)L 30 D-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー分散物)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック並びにゼインからなる群から選択される、請求項1に記載の製剤。

10

【請求項33】

前記pH非依存性ポリマーが、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、ポリエチレンオキサイド、アラビアゴム、カルボマーホモポリマータイプA NF;カルボマーホモポリマータイプB NF、ヒドロキシエチルセルロース、カラギーナン、トラガカントゴム、キサンタンガム、ポビドン、アルギン酸及びその塩、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース;エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリ(アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル)、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー、ポリ(アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル-co-塩化メタクリル酸トリメチルアンモニオエチル)、ポリ酢酸ビニル並びに酢酸プロピオン酸セルロースからなる群から選択される、請求項1に記載の製剤。

20

【請求項34】

モリンドンが(+)-エナンチオマーと(-)-エナンチオマーとのラセミ混合物である、請求項1に記載の製剤。

【請求項35】

モリンドンが(+)-エナンチオマーの形態である、請求項1に記載の製剤。

【請求項36】

モリンドンが(-)-エナンチオマーの形態である、請求項1に記載の製剤。

30

【請求項37】

モリンドンが(+)-エナンチオマーと(-)-エナンチオマーとの混合物の形態であり、該(+)-エナンチオマーの量が0%~25%である、請求項1に記載の製剤。

【請求項38】

モリンドンがR-エナンチオマーとS-エナンチオマーとの混合物の形態であり、該R-エナンチオマーの量が0%~50%である、請求項1に記載の製剤。

【請求項39】

モリンドンが(+)-エナンチオマーと(-)-エナンチオマーとの混合物の形態であり、該(+)-エナンチオマーの量が0%~75%である、請求項1に記載の製剤。

【請求項40】

モリンドンが(+)-エナンチオマーと(-)-エナンチオマーとの混合物の形態であり、該(+)-エナンチオマーの量が0%~90%である、請求項1に記載の製剤。

40

【請求項41】

モリンドンの即時放出性製剤であって、医薬品有効成分としてのモリンドンと、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含み、該製剤中の総水分量が該製剤の5重量%以下である、モリンドンの即時放出性製剤。

【請求項42】

錠剤、浸透圧錠剤、マトリックス錠剤、ミニ錠剤、カプセル、ビーズ、顆粒、粉末、カプレット、トローチ、サシェ剤、カシェ剤、パウチ、ガム、スプリンクル剤、溶液及び懸濁液から選択される投薬形態である、請求項1又は41に記載の製剤。

50

【請求項 4 3】

衝動的攻撃性、攻撃性又は他の行為障害を治療する方法であって、それを必要とする被験体に有効量の請求項 1 又は 2 に記載の製剤を投与することを含む、衝動的攻撃性、攻撃性又は他の行為障害を治療する方法。

【請求項 4 4】

前記被験体がヒトである、請求項 4 3 に記載の方法。

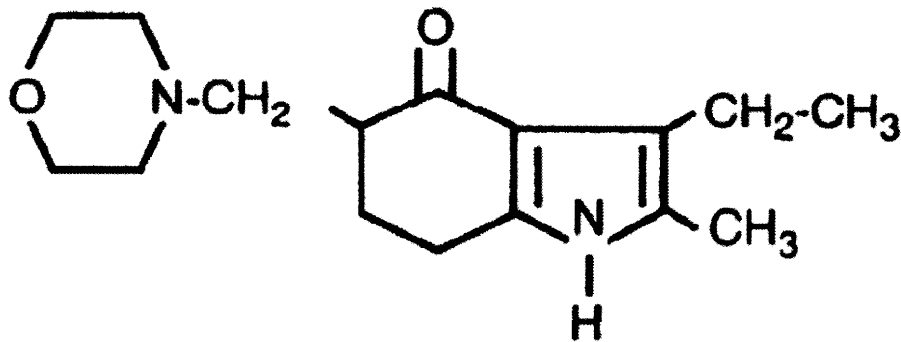
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、モリンドン、3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-メチル-5-(モルホリノメチル)インドール-4(5H)-オン(CAS番号7416-34-4)の安定化製剤に関する。モリンドンの構造を下記に示す：

【化1】



【0002】

[関連出願の相互参照]

本出願は2010年3月31日付けで出願された米国仮出願第61/282,787号に基づく優先権を主張する。

【背景技術】

【0003】

モリンドンは、中性から弱アルカリ性のpH値よりも酸性から弱酸性の媒体(すなわち、胃腸管の生理的pH範囲)においてより大きな溶解度を示す(図1)弱塩基である。弱塩基性の薬物として、モリンドンは通常、塩化物、硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、ギ酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩等のような塩の形態で製剤中に含まれる。

【0004】

中程度の効力の抗精神病薬である塩酸モリンドンは、成人の統合失調症の管理のためにMoban(登録商標)として販売されている。Mobanは、5mg、10mg、25mg、50mg及び100mgの用量強度で与えられる即時放出性(immediate release)(IR)錠剤製剤である。IR投薬形態としては、Mobanは1日3回~4回服用され、典型的な維持用量範囲は1日50mg~100mgである。文献上で入手可能なモリンドンの薬物動態(pharmacokinetic)(PK)データは限られている。原薬は、筋肉内(intramuscular)(IM)用量に対して60%~70%のバイオアベイラビリティを有することが報告されている。経口投与後に原薬は迅速に吸収され、 t_{max} は1時間~1.5時間であることが観察されている。原薬は広範かつ急速に代謝され、経口用量での血漿中消失半減期は約2時間である。

【発明の概要】

【0005】

本発明の1つの実施の形態は、水分が製剤の5重量%以下であるモリンドンの安定なI

10

20

30

40

50

R 製剤及び調節放出性 (modified release) (MR) 製剤に関する。さらに、安定化剤を含む調節放出性製剤も開示される。本発明の 1 つの実施の形態では、MR 製剤は持続放出性 (extended release) (XR) 製剤である。別の実施の形態では、MR 製剤は遅延放出性 (delayed release) (DR) 製剤である。また更なる実施の形態では、MR 製剤はパルス放出をもたらす製剤である。パルス放出は、XR と DR との組合せ、又は IR と XR との組合せ、又は IR と DR との組合せ、又は IR と XR と DR との組合せを用いて達成することができる。

【0006】

本発明の別の実施の形態では、水分が製剤の 5 重量%以下であるモリンドンの安定な IR 製剤が提供される。また更なる実施の形態では、本発明は、安定化剤を含むモリンドンの安定化 IR 製剤を開示する。

10

【0007】

更なる実施の形態は、錠剤、ミニ錠剤、カプセル、ビーズ、顆粒、粉末、カプレット、トローチ、サシェ剤、カシェ剤、パウチ、ガム、スプリングル剤、溶液、懸濁液、並びにバッカル剤及び胃内滞留剤 (gastro-retentive preparations) から選択される、本発明の製剤を含有する投薬形態を包含する。錠剤は、浸透圧錠剤、マトリックス錠剤、二層錠剤及び多層錠剤、速崩性錠剤、並びに当該技術分野で一般に使用される他のタイプの錠剤であり得る。製剤はカプセル内のペレットの形態で与えることもできるが、この場合、カプセルを丸ごと飲み込んでも、又はカプセルを開いてペレットを軟らかい食物に振りかけるか、若しくは液体中に入れてから飲み込んでもよい。

20

【0008】

さらに、本発明は、衝動的攻撃性、攻撃性又は他の行為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 0.1 mg ~ 200 mg のモリンドンを哺乳動物に送達する、モリンドンの 1 日 1 回投薬形態を提供する。更なる実施の形態では、本発明は、衝動的攻撃性、攻撃性又は他の行為障害を含むが、これらに限定されない CNS 障害の治療をもたらすことのできる 1 日 1 回投薬形態も提供する。更なる実施の形態では、本発明は、4 時間 ~ 24 時間、好ましくは 6 時間 ~ 24 時間、より好ましくは 8 時間 ~ 24 時間の期間にわたって治療的に有効なモリンドンの血中濃度をもたらす製剤を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図 1】周囲条件での塩酸モリンドンの溶解度プロファイルを示す図である。

30

【図 2】in vitro でのモリンドンの平均溶解プロファイルを示す図である。

【図 3】モリンドンの IR 製剤及び 3 つの MR 製剤の絶食状態血漿プロファイルを示す図である。

【図 4】1 日 3 回投与したモリンドンの IR 製剤及び 1 日 1 回投与した 3 つの MR 製剤についてのモリンドンのシミュレーションした定常状態血漿プロファイルを示す図である。

【図 5】1 日 3 回投与したモリンドンの IR 製剤及び 1 日 2 回投与した錠剤 B についてのモリンドンのシミュレーションした定常状態血漿プロファイルを示す図である。

【図 6】1 日 3 回投与したモリンドンの IR 製剤及び 1 日 2 回投与した錠剤 C についてのモリンドンのシミュレーションした定常状態血漿プロファイルを示す図である。

40

【図 7】15 人の健常被験体におけるパイロット用量線形性 PK 研究の結果を示す図である。

【図 8】健常被験体におけるパイロット薬物製品比例性 PK 研究の結果を示す図である。

【図 9】健常被験体におけるパイロット薬物製品線形性 PK 研究の結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

定義

他に規定のない限り、「a」又は「an」は「1 つ又は複数」を意味する。

【0011】

「モリンドン」という用語は、単一の (-) エナンチオマー、又は単一の (+) エナン

50

チオマーの形態、又はその両方のラセミ混合物の形態、又は様々な量の(-)エナンチオマーと(+)エナンチオマーとを含むエナンチオマーの非ラセミ混合物の形態を含む、3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - メチル - 5 - (モルホリノメチル) インドール - 4 (5 H) - オン、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを意味する。「即時放出性製剤」とは、約1時間以内に約80重量%以上の医薬を放出する製剤を指す。

【0012】

「調節放出」という用語は、即時放出とは異なる任意の放出様式を包含する。

【0013】

本願において、「pH非依存性ポリマー」という用語は、「pHに依存しない溶解度を有するポリマー」を意味するように使用され、「pH依存性ポリマー」という用語は、「pHに依存する溶解度を有するポリマー」を意味するように使用される。

10

【0014】

本願の目的上、「pH依存性ポリマー」及び「腸溶性ポリマー」という用語は、交換可能な用語として使用される。

【0015】

「粒子」という用語は、本明細書中で使用される場合、経口投薬形態に組み入れることのできる任意の粒子、球体、ビーズ、顆粒、ペレット、微粒子又は任意の構造単位を含むが、その性質及びサイズを限定するものではない。

【0016】

モリンドン塩は固体状態で化学的に安定であるが、モリンドン塩、例えば塩酸モリンドンは多くの一般に使用される医薬品賦形剤と相溶性を有しないようであるため、安定なモリンドンのIR製剤又はMR製剤の作製には重大な課題がある。モリンドンとこれらの賦形剤とを組み合わせることで投薬形態を作製することによって、活性物質の重大な分解が生じる。

20

【0017】

賦形剤の存在下でのモリンドンの不安定性の問題が、製剤中の総水分量を製剤の5重量%未満、好ましくは製剤の2重量%未満という非常に低いレベルに維持することによって解決され得ることが予期せず発見された。

【0018】

安定なモリンドンのIR製剤及びMR製剤が、或る特定の賦形剤(以下、「安定化賦形剤」と称する)を用いて調製され得ることが更に発見された。本発明の一実施形態では、安定化賦形剤は、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、エデト酸、アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸、安息香酸、ブタン二酸、エリソルビン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタミン酸、ソルビン酸、コハク酸、(希)塩酸、(希)硝酸、(希)リン酸、(希)硫酸、アラビアゴム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、アンモニウムミョウバン、塩化アンモニウム、カルボマー、エデト酸カルシウムナトリウム、エデト酸二ナトリウム、メタクリル酸コポリマー、ポリ(アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸)、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、カリウムミョウバン、リン酸二水素カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、及び医薬品グレードのイオン交換樹脂(例えばアンバーライトIRP64、アンバーライトIRP69及びアンバーライトIRP88)等からなる群から選択される酸性化剤である。

30

40

【0019】

本発明の別の実施形態では、安定化賦形剤は、疎水性誘導剤から選択される。これらの疎水性誘導剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ステアロイルマクロゴルグリセリド、ラウロイルマクロゴルグリセリド、ワックス及び硬化植物油等に代表され得る。

【0020】

安定化剤は、本発明の製剤に、個々の安定化剤について安定化剤の重量部と原薬の重量部との比率が0.1:1~50:1、好ましくは0.25:1~40:1、最も好ましく

50

は 0.4 : 1 ~ 25 : 1 となるような量で含有させることができる。安定化賦形剤の組合せは本発明の全ての実施形態で使用することができ、相乗的安定化作用をもたらす得る。

【0021】

安定化剤はモリンドンの製剤に様々な方法で組み入れることができる。安定化剤は原薬及び/若しくは他の賦形剤と混ぜ合わせてもよく、又はモリンドン含有基質上のコーティングの形態で提供してもよい。加工時に水分を除去又は低減することに注意しさえすれば、水性酸性化剤を本発明の製剤の調製に使用してもよい。代替的には、増量剤等の賦形剤を製剤に組み入れる前に安定化剤によって前処理してもよい。モリンドンの安定化は、薬物積層基質を、酸性溶液中に溶解又は分散させたコーティングポリマーでコーティングすることによっても達成することができる。これらの方法及び安定化剤を用いる更なる方法は、下記実施例に、より詳細に開示される。

10

【0022】

本発明による安定なモリンドン薬物製品を製剤化するために単独で又は組み合わせて使用することのできる更なる賦形剤としては、無水ラクトース又はラクトース一水和物（すなわち、Supertab 21AN、Ludipress、Ludipress LCE、Fast Flo Lactose、Supertose、Pharmatose、Respitose）、ベヘン酸グリセリル、ヒプロメロース、アスコルビン酸、安息香酸、カルボマー、低水分微結晶性セルロース（Avicel（登録商標）グレードPH-103、PH-112、PH-113、PH-200）、コロイド状二酸化ケイ素、（無水）デキストレート（dextrans）、（無水）デキストロース、マルトール、フルクトース、パルミトステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、グアーガム、（無水）ラクチトール、炭酸マグネシウム、マルチトール、マルトース、マンニトール、ポリエチレンオキサイド、ソルビトール、スクロース、圧縮性糖（compressible sugar）、粉砂糖、キシリトール等の増量剤；タルク、デンプン、及びコロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸金属塩等の流動促進剤；タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、硬化植物油、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、ポロキサマー、ステアリン酸、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ワックス及びステアリン酸金属塩から選択される滑沢剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、PEGグリセリルエステル、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アルキルエーテル、ポリエチレンヒマシ油誘導体、ステアリン酸ポリエチレン及びソルビタンエステル等の湿潤剤及び溶解度向上剤が挙げられる。

20

30

【0023】

上記のような安定化剤及び低水分レベルを用いることで、本発明者らは本発明の一目的である、水分が5%を超えない安定なモリンドンのIR製剤の提供を達成することができた。また更なる実施形態では、本発明は、安定化賦形剤を含む安定なモリンドンのIR製剤を開示する。

【0024】

本発明の更なる目的は、本明細書中に記載の安定化技法を利用して、モリンドンと、pH非依存性ポリマーであっても、又はpH依存性の腸溶性ポリマーであってもよい少なくとも1つの放出制御性ポリマーと、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む安定なモリンドンのMR製剤を提供することである。さらに、本発明は、製剤中の総残留水分量が製剤の5重量%以下であるモリンドンと、少なくとも1つの放出制御性ポリマーと、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含むモリンドンのMR製剤を提供する。

40

【0025】

XRプロファイル、又はXRプロファイルとDRプロファイルとの組合せ、又はこれらとIRプロファイルとの任意の組合せを示すモリンドンのMR製剤が本明細書中で開示される。これらの特異的な放出プロファイルは、モリンドンと、少なくとも1つの放出制御性ポリマーと、1つ又は複数の賦形剤とを様々な本発明の製剤に製剤化することによって達成される。

50

【 0 0 2 6 】

本発明の放出制御性ポリマーは、MR多粒子薬物製品若しくはMRマトリックス錠剤薬物製品を製剤化するために使用することのできる親水性速度制御化合物、及び限られた水溶性を示すか、若しくは水溶性を示さない疎水性速度制御化合物等のpH非依存性ポリマー、又はpH依存性溶解度を示す腸溶性ポリマーから選択することができる。かかる化合物の非限定的な例を下記に示す：

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、ポリエチレンオキサイド、アラビアゴム、アクリル酸誘導体（例えば、カルボマーホモポリマータイプA NF及びカルボマーホモポリマータイプB NF）、ヒドロキシエチルセルロース、カラギーナン、トラガカントゴム、キサントガム、ポビドン、アルギン酸（及びその塩）、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース及びそれらの組合せ。

疎水性化合物：エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、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）、硬化植物油、Compritol 888 ATO（ベヘン酸グリセリル）、Precirol ATO 5（パルミトステアリン酸グリセリル）、Gelucire 50/1等のPEGグリセリルエステル、Eudragit（登録商標）NE 30 D又はEudragit NM 30 D ポリ（アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル）、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー、Eudragit（登録商標）RS及びEudragit（登録商標）RL ポリ（アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル-co-塩化メタクリル酸トリメチルアンモニオエチル）、ポリ酢酸ビニル、酢酸プロピオン酸セルロース、並びにそれらの組合せ。

腸溶性化合物：Eudragit（登録商標）FS 30 D（ポリ（アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸））、Eudragit（登録商標）L及びEudragit（登録商標）S（ポリ（メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル））、Eudragit（登録商標）L 100-55（メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー）、Eudragit（登録商標）L 30 D-55（メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー分散物）、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、並びにそれらの組合せ。

【 0 0 2 7 】

放出制御性ポリマー（pH非依存性ポリマー、pH依存性ポリマー又はその両方の組合せ）は、製剤の5重量%～95重量%の量、好ましくは製剤の20重量%～85重量%の量、最も好ましくは製剤の30重量%～75重量%の量で製剤に含有させることができる。

【 0 0 2 8 】

（マトリックス又は即時放出性の）多粒子又は錠剤のコーティングに使用することのできるpH非依存性ポリマーとしては、セルロースエステル、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、エチルセルロース、Eudragit（登録商標）RS及びEudragit（登録商標）RL ポリ（アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル-co-塩化メタクリル酸トリメチルアンモニオエチル）、Eudragit（登録商標）NE 30 D又はEudragit NM 30 D ポリ（アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル）、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー、ポリ酢酸ビニル、並びにそれらの組合せが挙げられる。

【 0 0 2 9 】

加えて、以下の腸溶性化合物をコーティングに使用して、放出プロファイルの遅延をもたらすことができる：Eudragit（登録商標）FS 30 D（ポリ（アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸））、Eudragit（登録商標）L及びEudragit（登録商標）S（ポリ（メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル））、Eudragit（登録商標）L 100-55（メタクリル酸-アクリル

10

20

30

40

50

ル酸エチルコポリマー)、Eudragit(登録商標)L 30 D-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー分散物)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シエラック、ゼイン、並びにそれらの組合せ。

【0030】

これらのポリマーを使用して、以下の様々なMR系を調製することができる。

【0031】

A) 医薬品有効成分(モリンドン、又はモリンドン及び更なる有効成分)と、少なくとも1つの放出制御性ポリマーと、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを均一に混ぜ合わせてマトリックスを形成したマトリックス系

上記に挙げた親水性ポリマー及び疎水性ポリマーを使用して、これらのモリンドン含有マトリックスを調製することができる。これらのマトリックスは、マトリックス錠剤、マトリックス多粒子の形態、又は基質上にコーティングされた層の形態で与えることができる。マトリックス製剤を作製するために使用され得るプロセスとしては、ローラー圧縮造粒、ミニ錠剤の直接圧縮、ホットメルト造粒、押出及び球形化による湿式造粒、ホットメルト押出、噴霧乾燥並びに凍結乾燥が挙げられる。

【0032】

マトリックス錠剤製剤は、単一の薬物放出プロファイル又は多重の薬物放出プロファイルをもたらすことが可能である。多重放出プロファイルをもたらすことが可能なマトリックス錠剤技術としては、多層錠剤(例えば、二層又は三層の錠剤)、錠剤技術内の錠剤、カプセル化ミニ錠剤、又は圧縮された放出制御性ペレットの錠剤が挙げられる。

【0033】

潜在的には、マトリックス製剤は、放出を更に調節するために更にコーティング又は膜を備えていてもよい。本実施形態の一変形形態では、この膜は、不水溶性の薬学的に許容されるポリマーを含む速度制御半透膜であり得る。好適な不水溶性ポリマーとしては例えば、セルロースエステル、セルロースエーテル及びセルロースエステルエーテルが挙げられる。かかるポリマーの例としては、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、酢酸セルロース、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、モノセルロースアルキル、ジセルロースアルキル及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及びトリセルロースアロイル等が挙げられる。1つ又は複数の孔を膜に開けてもよい。かかる製剤の一例を実施例8に示す。

【0034】

B) 不活性のコアと、このコア上にコーティングされた少なくとも1つの薬物含有層とを含む薬物積層系

薬物含有層(複数も可)は、上記に挙げたものから選択される放出制御性ポリマーの層で更にコーティングしてもよい。薬物積層系の薬物含有層が任意の放出制御性ポリマーを含有せず、即時放出性である場合、本発明のMRプロファイルの達成には放出制御性コーティングが必要である。薬物含有層が上記のXRマトリックス層である場合、放出制御性コーティングは任意であり、放出プロファイルの更なる調節を可能にする。例えば、放出制御性コーティングを使用して、放出を調整するか(初めは遅く、後に速くする;又は初めは速く、後に遅くする)、又は放出の遅延をもたらすことができる。特に、(マトリックス又は即時放出性の)多粒子又は錠剤のコーティングに使用することのできるpH非依存性ポリマーとしては、セルロースエステル、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、エチルセルロース、Eudragit(登録商標)RS及びEudragit(登録商標)RLポリ(アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル-co-塩化メタクリル酸トリメチルアンモニオエチル)、Eudragit(登録商標)NE 30 D又はEudragit NM 30 Dポリ(アクリル酸エチル-co-メタクリル酸メチル)、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー、ポリ酢酸ビニル、並びにそれらの組合せが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0035】

加えて、以下の腸溶性化合物をコーティングに使用して、放出プロファイルの遅延をもたらすことができる：Eudragit（登録商標）FS 30 D（ポリ（アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸））、Eudragit（登録商標）L及びEudragit（登録商標）S（ポリ（メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル））、Eudragit（登録商標）L 100-55（メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー）、Eudragit（登録商標）L 30 D-55（メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー分散物）、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シエラック、ゼイン、並びにそれらの組合せ。

10

【0036】

限定する訳ではないが、本実施形態の製剤は、モリンドンについて種々の変更された薬物動態（PK）プロファイルをもたらす以下の変形形態によって例示することができる：IR粒子とDRコーティングされたXR粒子とを混合したカプセル、圧縮錠剤又は任意の他の投薬形態中の混合粒子（IR/DR-XR）。IR粒子が治療剤の初期放出をもたらし、続いてDRコーティングされたXR粒子からの遅延放出及び持続放出が起こる（IR/DR-XR混合粒子集団）。

粒子が、IRコアを少なくとも1つのXRコートでコーティングし、これをDRコートでコーティングし、これに続いて薬物を積層したものを含む、カプセル、圧縮錠剤又は任意の他の投薬形態中の単一の粒子集団。外側の薬物層が治療剤の初期放出をもたらし、続いて粒子の残りの部分からの遅延放出及び持続放出が起こる（IR/DR-XR単一粒子集団）。

20

急速放出性XR粒子を1つ又は複数のより徐放性のXR粒子と混合したカプセル、圧縮錠剤又は任意の他の投薬形態中の混合粒子。急速XR（XR-f）が治療剤の初期放出をもたらし、続いて徐放性のXR粒子からの放出が起こる（XR-f/XR-s混合粒子集団）。

粒子が、IRコアをDRコートでコーティングし、これを次いで薬物層でコーティングし、続いてXRコートでコーティングし、急速XR層を作製したものを含む、カプセル、圧縮錠剤又は任意の他の投薬形態中の単一の粒子集団。外側の急速XR層が治療剤の初期放出をもたらし、続いてDRコアからの遅延放出が起こる（XR-f/DR単一粒子集団）。

30

IR薬物層でコーティングされた、DRコーティングされたXR錠剤。

1つの層がXR形態で薬物を含有し、第2の層がIR形態で薬物を含有する二層錠剤。

1つの層がXR形態で薬物を含有し、第2の層がDR形態で薬物を含有する二層錠剤。

DR/XRプロファイルをもたらすDRコーティングされたマトリックス錠剤。

【0037】

マトリックス系におけるモリンドンの安定性を最適化するために、製剤化及び加工に好ましい方法は、乾燥粉末ブレンドの直接圧縮、ローラー圧縮造粒物の圧縮、ホットメルト造粒物又はホットメルト押出物の圧縮等の乾式（非水）方法であり得る。圧縮可能な中間物（すなわち、乾式粉末ブレンド、ローラー圧縮造粒物、ホットメルト造粒物等）を本質的に速度制御性である（すなわち、薬物放出速度制御賦形剤（複数も可）を含む）ように製剤化するか、又は錠剤圧縮前に放出速度制御賦形剤（複数も可）と混合することができる。加えて、湿式造粒物を製造し、乾燥させ、マトリックス錠剤へ圧縮されるサイズにすることができる。例えば酸性pH媒体を用いた原薬の安定化技法が、非水媒体を湿式造粒プロセスに用いない場合、必要とされ得る。加えて、本発明の性質に応じて、低水分含量賦形剤、及びその化学的性質のためにマトリックス内に酸性環境を作り出す賦形剤が好ましくは使用される。これらの賦形剤によって促進される酸性環境は、胃腸管の酸性度の低い領域に薬物を送達するように製剤化された調節放出性マトリックス系において所望され得る原薬の溶解度を促進するようにも働き得る。

40

【0038】

50

薬物積層系の作製に有用なプロセスとしては、不活性基質（例えば糖又は微結晶性セルロースの球体）への溶液又は乾燥粉末薬物の積層が挙げられる。上記で言及したように、モリンドンの化学的不安定性のために、薬物積層系に好ましい方法は、非水方法（すなわち、乾式粉末薬物の積層、及び非水媒体を用いて加工することのできる方法）であり得る。方法がプロセス（例えば薬物積層）中に水溶液を含む場合、例えば酸性pH水性媒体を用いる安定化技法が用いられ得る。加えて、低水分含量賦形剤、及びその化学的性質のために酸性環境を作り出す賦形剤を使用することが好ましい。賦形剤におけるこれらの性質の組合せは、相乗的安定化作用をもたらすことができる。これらの賦形剤によって促進される酸性環境は、胃腸管の酸性度の低い領域に薬物を送達するように製剤化された調節放出性薬物積層系において所望され得る原薬の溶解度を促進するようにも働き得る。

10

【0039】**(C) 浸透圧放出系**

本発明の更なる実施形態では、速度制御半透膜コーティングを通じた錠剤コアへの水の浸透速度によって薬物放出速度が決定される浸透圧錠剤の形態のXRモリンドン調製物が提供される。

【0040】

浸透圧錠剤製剤におけるモリンドンの安定性については、コア錠剤の製剤化及び加工に好ましい方法は、乾燥粉末ブレンドの直接圧縮、ローラー圧縮造粒物の圧縮、ホットメルト造粒物又はホットメルト押出物の圧縮等の乾式方法であり得る。加えて、例えば酸性pH造粒媒体又は非水造粒媒体を用いた原薬の安定化技法を用いる場合、流動床造粒プロセスを使用することができる。低水分含量賦形剤、及びその化学的性質のために浸透圧投薬形態のコア錠剤内に酸性環境を作り出す賦形剤を使用することが好ましい。これらの賦形剤によって促進される酸性環境は、浸透圧錠剤製剤が胃腸管の酸性度の低い領域に薬物を送達する場合に所望される属性であり得る原薬の溶解度を促進するようにも働き得る。

20

【0041】

浸透圧錠剤の調製については、モリンドンを浸透圧剤（複数も可）、希釈剤及び滑沢剤等の錠剤化助剤、並びに他の一般に使用される賦形剤と混合する。混合物を直接圧縮又は造粒後の圧縮のいずれかによって錠剤化する。次いで、錠剤を速度制御半透膜でコーティングする。

【0042】

薬物含有コアを取り囲む速度制御半透膜は、不水溶性の薬学的に許容されるポリマーを含む。好適な不水溶性のポリマーとしては、例えばセルロースエステル、セルロースエーテル及びセルロースエステルエーテルが挙げられる。かかるポリマーの例としては、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、酢酸セルロース、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、モノセルロースアルキル、ジセルロースアルキル及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及びトリセルロースアロイル、並びにそれらの組合せが挙げられる。

30

【0043】

速度制御半透膜は、吹き付け、浸漬、流延、コーティング溶媒蒸発、成形又は圧縮コーティング等の標準的なコーティング技法を用いて錠剤に塗布される。レーザー錠剤孔開けシステム又は他の機械的手段を用いて錠剤コートに孔を開け、コアからの薬物の放出を可能にする。本発明の実施に使用される浸透圧剤は当該技術分野で既知であり、ポリオール；単糖、オリゴ糖、多糖及び糖アルコール等の炭水化物；塩；酸並びに親水性ポリマーによって代表されるが、これらに限定されない非膨潤性化合物が挙げられる。例えば、浸透圧剤は、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、エリトリトール、リビトール、イノシトール、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、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

40

50

ウム、硫酸マグネシウム、コハク酸マグネシウム、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及び誘導体、PEO及びPPOの非膨潤ブロックポリマー、ポリオール、ポリエチレングリコール、セルロースエーテル、並びにそれらの組合せから選択することができる。本質的に酸性の浸透圧剤は、本発明の製剤において多面的機能を有し、同時に安定化剤として作用し得る。代替的に、浸透圧剤は更なる安定化剤との相乗的作用をもたらす得る。

【0044】

浸透圧錠剤は単層コア又は多層コアとして製剤化することができる。一実施形態では、浸透圧錠剤は二層コアを含み、ここで、1つの層が持続的に放出される可溶化剤等の薬物放出を調整する薬剤を含み、第2の層が薬物及び潜在的には薬物放出を調整する他の薬剤を含む。上記に挙げた安定化剤が、浸透圧製剤の少なくとも1つの層に含有されていてもよい。

10

【0045】

薬物のオーバーコート浸透圧錠剤に機能性コーティングの後に塗布して、即時放出性成分を投薬形態に与えることができる。代替的には、浸透圧錠剤を、速度制御半透膜の上に腸溶性ポリマーでコーティングし、DR/XRプロファイルをもたらすことができる。本発明の浸透圧製剤の非限定的な例は実施例13に示す。

【0046】

上記に挙げた実施形態は、体内で薬物の治療レベルを4時間～24時間維持する製品をもたらす安定なモリンドンのMR製剤の単なる非限定的な例である。

20

【0047】

本発明の実施において使用されるモリンドンは、単一の(-)エナンチオマーの形態、又は単一の(+)エナンチオマーの形態、又はラセミ混合物の形態、又は様々な量の(-)エナンチオマーと(+)エナンチオマーとを含むエナンチオマーの非ラセミ混合物の形態であってもよい。一実施形態では、混合物における(-)エナンチオマーの量は医薬品有効成分の0重量%～90重量%である。別の実施形態では、(-)エナンチオマーの量は医薬品有効成分の0重量%～75重量%である。更なる実施形態では、(-)エナンチオマーの量は医薬品有効成分の0重量%～50重量%である。また更なる実施形態では、(-)エナンチオマーの量は医薬品有効成分の0重量%～25重量%である。

【0048】

エナンチオマー分離の技法は当業者に既知であり、エナンチオ選択的固定相を用いたクロマトグラフ技法、キャピラリー電気泳動及び液液抽出技法が挙げられる。特定のエナンチオマーを、モリンドンの製造の合成反応から直接作製することもできる。

30

【0049】

本発明の一実施形態では、モリンドンの(-)エナンチオマーが、衝動的攻撃性、攻撃性又は他の行為障害を含むが、これらに限定されないCNS障害の治療に使用される。

【0050】

本発明の他の実施形態では、モリンドンの(+)エナンチオマーが、衝動的攻撃性、攻撃性又は他の行為障害を含むが、これらに限定されないCNS障害の治療に使用される。

【0051】

本発明の更なる実施形態では、衝動的攻撃性、攻撃性又は他の行為障害を含むが、これらに限定されないCNS障害の治療における様々な比率での(-)エナンチオマーと(+)エナンチオマーとの混合物の使用が提供される。

40

【0052】

本発明の製剤は0.1mg～200mgのモリンドンを含有する。一実施形態では、製剤は3mg～150mgの有効成分を含有する。

【0053】

更なる一実施形態では、上記で開示されるモリンドンの製剤は、マジンドール、ピロキサジン、アンフェタミン、メチルフェニデート、及びADHDの治療について当該技術分野で既知の他の薬物から選択される更なる医薬品有効成分を含み得る。本実施形態の一変

50

形形態では、更なる有効成分はピロキサジンであり、製剤中に 0.1 mg ~ 800 mg の量で組み入れることができる。本実施形態の別の変形形態では、更なる有効成分はマジンドールであり、製剤中に 0.1 mg ~ 20 mg の量で組み入れることができる。

【0054】

本発明を、決して限定されるものではないが、以下の実施例によって更に説明する。

【実施例】

【0055】

実施例 1 . 塩酸モリンドンの pH 依存性の安定性

モリンドンは pH 依存性の溶液状態安定性を示す。原薬は酸性 pH 条件でより安定である。pH 6.0、pH 6.8 及び pH 7.5 (すなわち、薬物放出試験の典型的な媒体 pH 条件) のリン酸緩衝液系における 37 °C での安定性評価によって、24 時間の曝露期間後に pH 6.0 では 3% の喪失、pH 6.8 では 6.4% の喪失、pH 7.5 では 7.5% の喪失が見られることが実証された。

【0056】

下記の実施例 2 ~ 実施例 5 ではモリンドンの IR 製剤に言及する。

【0057】

実施例 2 . 即時放出性モリンドンカプセル

塩酸モリンドンカプセル (1.67 mg、3.33 mg、5.0 mg 及び 6.67 mg) の成分及び組成を表 1 に示す。

【0058】

【表 1】

表 1. 即時放出性モリンドンカプセル

成分 ^a	実施例 2 a	実施例 2 b	実施例 2 c	実施例 2 d
用量	1.67 mg	3.33 mg	5.0 mg	6.67 mg
塩酸モリンドン	152 g	302.7 g	454.5 g	606.4 g
無水ラクトース	18884 g	18733.3 g	18581.5 g	18429.6 g
Eudragit L100	764 g	764.0 g	764.0 g	764.0 g
ステアリン酸マグネシウム	200 g	200 g	200 g	200 g
硬植物性カプセル、サイズ 3、自然色 (Natural) ^a	4545 g	4545 g	4545 g	4545 g
合計	24545 g	24545 g	24545 g	24545 g

a. 4 つ全ての強度について目標充填量は 220 mg である。

b. 理論平均カプセル重量は 50 mg である。

【0059】

これらの製剤中の最終含水量は 1.6% (w/w) であると算出された。

【0060】

以下の安定性概要では、2 a 及び 2 d の製剤に言及する。40 / 75% RH で 2 ヶ月間の加速安定性貯蔵条件での顕著な NPP (非親ピーク) 形成の欠如及び安定したモリンドン含量は、安定な製剤であることを示す。

【0061】

10

20

30

【表 2】

表 2. 実施例 2 a の塩酸モリンドンカプセルの安定性概要

試験	初期	1ヶ月 (40℃/75%RH)	2ヶ月 (40℃/75%RH)
平均含量* (表示量に対する%)	98.2、98.9 (98.6)	96.9、97.6 (97.3)	95.3、96.6 (96.0)
非親ピーク† (表示量に対する%)			
RRT 0.71~0.73	0.06、0.06	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05
RRT 0.81~0.82	ND、ND	0.07、0.07	0.07、0.07
全非親ピーク/サンプル	0.1、0.1 (0.1)	0.1、0.1 (0.1)	0.1、0.0 (0.1)

*平均値は括弧 () 内に示す。

†RRTは個々の非親ピークの相対保持時間を示す。NDは、このサンプル調製物において非親ピークが検出されなかったことを示す。

NA: 該当なし。

10

【0062】

【表 3】

表 3. 実施例 2 d の塩酸モリンドンカプセルの安定性概要

試験	初期	1ヶ月 (40℃/75%RH)	2ヶ月 (40℃/75%RH)
平均含量* (表示量に対する%)	98.2、97.7 (98.0)	97.6、97.7 (97.7)	98.0、97.8 (97.9)
非親ピーク† (表示量に対する%)			
RRT 0.81~0.82	ND、ND	0.05、0.05	0.06、<0.05
全非親ピーク/サンプル	0.0、0.0 (0.0)	0.1、0.1 (0.1)	0.1、0.0 (0.1)

*平均値は括弧 () 内に示す。

†RRTは個々の非親ピークの相対保持時間を示す。NDは、このサンプル調製物において非親ピークが検出されなかったことを示す。

NA: 該当なし。

20

【0063】

実施例 3. 低い安定性を示す即時放出性カプセル製剤 (より高い含水量、安定化剤なし)

比較目的のために、高い含水量のために低い安定性を示すIRカプセル製剤を下記表 4 に例示する。

30

【0064】

【表 4】

表 4. 低い安定性を有する即時放出性製剤

成分	実施例 3 a	実施例 3 b
	量 (mg)	量 (mg)
塩酸モリンドン	0.33	6.67
微結晶性セルロース	118.47	112.13
ステアリン酸マグネシウム	1.20	1.20
硬ゼラチンカプセル、サイズ 3、乳白色	48.00	48.00
合計	168.00	168.00

40

【0065】

この製剤中の最終含水量は 7% (w/w) であると算出された。

【0066】

【表 5】

表 5. 塩酸モリンドンカプセル (3 a) (0.33mg、SS07QQ) の安定性概要

試験	初期	1ヶ月 (25℃/60%RH)	1ヶ月 (30℃/65%RH)	1ヶ月 (40℃/75%RH)
平均含量* (表示量に対する%)	100.0、99.2 (99.6)	98.3、96.2 (97.3)	98.1、99.6 (98.9)	94.8、94.4 (94.6)
非親ピーク† (表示量に対する%)				
RRT 0.14	<0.05、ND	ND、ND	ND、ND	ND、ND
RRT 0.14 ~0.15	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	0.06、0.06	<0.05、<0.05
RRT 0.37 ~0.38	<0.05、<0.05	ND、<0.05	<0.05、<0.05	ND、<0.05
RRT 0.54 ~0.56	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05
RRT 0.58 ~0.59	0.08、0.10	0.05、0.05	<0.05、<0.05	<0.05、0.06
RRT 0.64 ~0.65	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05
RRT 0.67 ~0.68	ND、ND	ND、ND	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05
RRT 0.72 ~0.75	0.29、0.30	0.35、0.34	0.40、0.39	2.09、2.07
RRT 0.80	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05
RRT 0.96	ND、ND	<0.05、<0.05	ND、ND	<0.05、<0.05
RRT 1.33 ~1.36	0.10、0.10	0.09、0.09	0.10、0.09	0.09、0.09
全非親ピーク	0.5、0.5	0.5、0.5	0.6、0.5	2.2、2.2
溶解	93、96、102、 102、90、94	103、103、99、 103、101、100	NA	95、101、90、90、 92、93

*平均値は括弧 () 内に示す。

†RRTは個々の非親ピークの相対保持時間を示す。NDは、このサンプル調製物において非親ピークが検出されなかったことを示す。

NA：該当なし。

10

20

【0067】

30

【表 6】

表 6. 塩酸モリンドンカプセル (3b) (6.67mg、SS07RR) の安定性概要

試験	初期	1ヶ月 (25℃/60% RH)	1ヶ月 (30℃/65% RH)	1ヶ月 (40℃/75% RH)
平均含量* (表示量に対する%)	95.8、99.1 (97.5)	96.9、98.2 (97.6)	97.3、97.3 (97.3)	97.3、93.0 (95.2)
非親ピーク† (表示量に対する%) RRT 0.38	ND、ND	ND、ND	<0.05、<0.05	ND、ND
RRT 0.54~0.56	ND、<0.05	ND、ND	<0.05、<0.05	ND、<0.05
RRT 0.58~0.59	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05
RRT 0.72~0.75	0.06、0.06	0.07、0.07	0.07、0.07	0.37、0.35
RRT 0.80	ND、<0.05	<0.05、ND	0.06、<0.05	ND、<0.05
RRT 2.11 全非親ピーク	ND、<0.05 0.1、0.1	ND、ND 0.1、0.1	ND、ND 0.1、0.1	ND、ND 0.4、0.4
溶解	102、103、101、102	102、105、100、105、104、100	NA	107、102、99、99、101、92

*平均値は括弧 () 内に示す。

†RRTは個々の非親ピークの相対保持時間を示す。NDは、このサンプル調製物において非親ピークが検出されなかったことを示す。

NA：該当なし。

10

20

【0068】

実施例 4 . 安定化賦形剤の調製

本実施例は、活性原薬に対してより安定な pH 環境を作り出すために、カプセル製剤又は錠剤製剤中の増量剤 / 希釈剤を酸性化する概念を実証する。

【0069】

以下の成分を使用した：

無水ラクトース	1940g
Eudragit L100	60g
イソプロピルアルコール	462g
脱イオン水	28g

30

【0070】

製造プロセスを以下に簡潔に説明するが、任意の配合及びプロセスの変更は本発明の範囲内である。

イソプロピルアルコールと脱イオン水とを混合する。

60gのEudragit L100を添加し、それが溶液に完全に溶解するまで攪拌する。

一連の適切な加工条件を用いて、Eudragit L100溶液を流動床 (GCPG-1、Glatt Air Technique) で無水ラクトースに噴霧する。

40

【0071】

Eudragit L100で前処理したラクトースを、塩酸モリンドン製剤の賦形剤として使用することができる。

【0072】

実施例 5 . 即時放出性モリンドンHClカプセル (3mg) のバッチ処方

モリンドンHClカプセル (3mg) の代表的なバッチのバッチ処方を下記表 7 に示す。

【0073】

【表 7】

表 7：モリンドンHClカプセル（3mg）のバッチ処方	
成分	使用量（g）
塩酸モリンドン	16.57
無水ラクトース、NF	927.02
Eudragit L 100	46.41
ステアリン酸マグネシウム、NF	10.00
硬植物性カプセル、サイズ3、自然色	275.00
合計（g）	1275.0

10

【0074】

この製剤中の最終含水量は1.3%（w/w）であると算出された。

【0075】

実施例6～実施例15ではモリンドンの徐放性製剤に言及する。

【0076】

実施例6．錠剤B - モリンドンHCl持続放出性錠剤（9mg）

錠剤B - モリンドンHCl持続放出性錠剤（9mg）の代表的なバッチのバッチ処方を下記表8に示す。

【0077】

【表 8】

20

表 8：錠剤B、モリンドンHCl持続放出性錠剤（9mg）	
成分	使用量（g）
塩酸モリンドン	112.5
ヒプロメロース（タイプ2208）、USP	750.0
無水ラクトース、NF	1462.5
Eudragit L 100	125.0
コロイド状二酸化ケイ素、NF	25.0
ステアリン酸マグネシウム、NF	25.0
合計（g）	2500.0

30

【0078】

この製剤中の最終含水量は0.8%（w/w）であると算出された。

【0079】

実施例7．錠剤C - モリンドンHCl持続放出性錠剤（9mg）

錠剤C - モリンドンHCl持続放出性錠剤（9mg）の代表的なバッチのバッチ処方を下記表9に示す。

【0080】

【表 9】

表 9：錠剤C - モリンドンHCl持続放出性錠剤（9mg）のバッチ処方	
成分	使用量（g）
塩酸モリンドン	112.5
ヒプロメロース（タイプ2208）、USP	1500.0
無水ラクトース、NF	337.5
ベヘン酸グリセリル、NF	375.0
Eudragit L 100	125.0
コロイド状二酸化ケイ素、NF	25.0
ステアリン酸マグネシウム、NF	25.0
合計（g）	2500.0

40

【0081】

この製剤中の最終含水量は1.3%（w/w）であると算出された。

50

【 0 0 8 2 】

実施例 8 . 錠剤 D - モリンドン H C l 持続放出性錠剤 (9 m g)

錠剤 D の製造プロセスは、コア錠剤 (錠剤 A) の製造に続く速度制御半透膜による錠剤 A のコーティングを含み、その後レーザードリルによって 1 つの孔を開け、錠剤 D を製造した。

【 0 0 8 3 】

コア錠剤 A - モリンドン H C l 持続放出性錠剤 (9 m g) の代表的なバッチのバッチ処方を下記表 1 0 に示す。

【 0 0 8 4 】

【表 1 0 】

10

成分	使用量 (g)
塩酸モリンドン	1 1 2 . 5
ヒプロメロース (タイプ 2 2 0 8)、U S P	7 5 0 . 0
無水ラクトース、N F	1 4 6 2 . 5
E u d r a g i t L 1 0 0	1 2 5 . 0
コロイド状二酸化ケイ素、N F	2 5 . 0
ステアリン酸マグネシウム、N F	2 5 . 0
合計 (g)	2 5 0 0 . 0

【 0 0 8 5 】

20

錠剤 D - モリンドン H C l 持続放出性錠剤 (9 m g) の代表的なバッチのバッチ処方を下記表 1 1 に示す。

【 0 0 8 6 】

【表 1 1 】

成分	使用量 (g)
S P N - 8 1 0 M 錠剤 A (モリンドン H C l 持続放出性錠剤) (9 m g)	2 0 0 0
酢酸セルロース、N F	3 8 . 7 8
ポリエチレングリコール (3 3 5 0)、N F	1 . 8 5
洗浄用滅菌水、U S P	N A ^a
アセトン、N F	N A ^a
合計 (g)	2 0 4 0 . 6 3

30

a . 加工時に除去された。

【 0 0 8 7 】

この製剤中の最終含水量は 0 . 8 % (w / w) であると算出された。

【 0 0 8 8 】

実施例 6、実施例 7、実施例 8 の安定性データ概要

【 0 0 8 9 】

【表 1 2】

表 1 2 : 実施例 6 の錠剤 B の安定性データ

試験	初期	6ヶ月 (25℃/60%RH)	6ヶ月 (30℃/65%RH)	6ヶ月 (40℃/75%RH)
平均含量* (表示量に対する%)	101.4、100.6 (101.0)	99.3、99.1 (99.2)	99.8、100.1 (100.0)	98.5、99.9 (99.2)
非親ピーク† (表示量に対する%)				
RRT 0.54~0.56	ND、ND	ND、ND	<0.06、<0.06	ND、ND
RRT 0.72~0.75	ND、ND	<0.06、<0.06	<0.06、<0.06	0.20、0.20
全NPP	0.0、0.0	0.0、0.0	0.0、0.0	0.2、0.2

*平均値は括弧 () 内に示す。

†NPPは非親ピークを示し、RRTは個々の非親ピークの相対保持時間を示す。NDは、このサンプル調製物において非親ピークが検出されなかったことを示す。NPPの定量限界は0.06%である。

10

【0090】

【表 1 3】

表 1 3 : 実施例 7 の錠剤 C の安定性データ

試験	初期	6ヶ月 (25℃/60%RH)	6ヶ月 (30℃/65%RH)	6ヶ月 (40℃/75%RH)
平均含量* (表示量に対する%)	97.9、97.6 (97.8)	98.3、98.8 (98.6)	99.6、99.1 (99.4)	98.0、98.3 (98.2)
非親ピーク† (表示量に対する%)				
RRT 0.54~0.56	ND、ND	ND、ND	<0.06、<0.06	ND、ND
RRT 0.72~0.75	ND、ND	<0.06、<0.06	<0.06、<0.06	0.17、0.17
全NPP	0.0、0.0	0.0、0.0	0.0、0.0	0.2、0.2

*平均値は括弧 () 内に示す。

†NPPは非親ピークを示し、RRTは個々の非親ピークの相対保持時間を示す。NDは、このサンプル調製物において非親ピークが検出されなかったことを示す。NPPの定量限界は0.06%である。

20

30

【0091】

【表 1 4】

試験	12ヶ月 (25℃/60%RH)	12ヶ月 (30℃/65%RH)	18ヶ月 (25℃/60%RH)
平均含量* (表示量に対する%)	99.2、97.8 (98.5)	96.0、97.9 (97.0)	97.0、96.9 (97.0)
非親ピーク†† (表示量に対する%)			
RRT 0.58	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	ND、<0.05
RRT 0.72	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	ND、ND
RRT 0.75	<0.05、<0.05	0.08、0.08	<0.05、<0.05
RRT 0.79~0.80	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	ND、ND
全NPP	0.0、0.0	0.1、0.1	0.0、0.0

*平均値は括弧 () 内に示す。

††NPPは非親ピークを示し、RRTは個々の非親ピークの相対保持時間を示す。NDは、このサンプル調製物において非親ピークが検出されなかったことを示す。NPPの定量限界は0.05%である。

10

【0092】

【表 1 5】

表 1 4 : 実施例 8 の錠剤 D の安定性データ

試験	初期	6ヶ月 (25℃/60%RH)	6ヶ月 (30℃/65%RH)	6ヶ月 (40℃/75%RH)
平均含量* (表示量に対する%)	100.3、99.5 (99.9)	101.1、101.5 (101.3)	100.8、100.9 (100.9)	100.9、99.6 (100.3)
非親ピーク† (表示量に対する%)				
RRT 0.54~0.56	ND、ND	ND、ND	<0.06、<0.06	ND、ND
RRT 0.72~0.75	ND、ND	<0.06、<0.06	0.07、0.07	0.28、0.28
全NPP	0.0、0.0	0.0、0.0	0.1、0.1	0.3、0.3

*平均値は括弧 () 内に示す。

†NPPは非親ピークを示し、RRTは個々の非親ピークの相対保持時間を示す。NDは、このサンプル調製物において非親ピークが検出されなかったことを示す。NPPの定量限界は0.06%である。

30

【0093】

【表 16】

試験	12ヶ月 (25℃/60%RH)	12ヶ月 (30℃/65%RH)	18ヶ月 (25℃/60%RH)
平均含量* (表示量に対する%)	100.0、100.1 (100.1)	100.9、100.4 (100.7)	98.8、99.1 (99.0)
非親ピーク†† (表示量に対する%)			
RRT 0.58	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05	<0.05、<0.05
RRT 0.72	ND、ND	ND、ND	ND、ND
RRT 0.75~0.76	<0.05、0.05	0.10、0.10	0.06、0.06
RRT 0.79~0.80	ND、ND	ND、ND	ND、ND
全NPP	0.0、0.1	0.1、0.1	0.1、0.1

*平均値は括弧 () 内に示す。

††NPPは非親ピークを示し、RRTは個々の非親ピークの相対保持時間を示す。NDは、このサンプル調製物において非親ピークが検出されなかったことを示す。NPPの定量限界は0.05%である。

10

【0094】

20

実施例9. 実施例6~実施例8の持続放出性製剤の単回投与の薬物動態プロファイル

実施例6~実施例8の3つのモリンドンXR製剤の単回投与の薬物動態プロファイルを、3分割用量で経口投与した実施例5のモリンドンIR製剤の薬物動態プロファイルと比較して評価した。研究は健常成人ヒトボランティアにおいて行った。研究の結果を図3に示す。

【0095】

実施例10. 2つの安定化剤を含むマトリックス錠剤

2つの安定化剤 (Eudragit L100及びCarbopol 71G) を含むマトリックス錠剤を調製した (表15)。この錠剤の安定性データを表16に示す。

【0096】

30

【表17】

表15. 2つの安定化剤を含むマトリックス錠剤

成分	使用量 (%w/w)	量 (g)
塩酸モリンドン	5	25.00
ヒプロメロース (タイプ2208) USP	30	150.00
Eudragit L 100	5	25.00
Avicel PH 112	48	240.00
Carbopol 71G	10	50.00
Cab-O-Sil M5P	1	5.00
ステアリン酸Mg	1	5.00
合計	100	500.00

40

【0097】

【表 18】

表 16. 2つの安定化剤を含むマトリックス錠剤の安定性データ

試験	初期	1ヶ月 (25℃/6 0%RH)	1ヶ月 (40℃/7 5%RH)	5ヶ月 (25℃/6 0%RH)	5ヶ月 (40℃/7 5%RH)
平均含量* (表示量に対する%)	95.1、95.5 (95.3)	98.8、99.1 (99.0)	98.8、98.0 (98.4)	97.2、97.1 (97.2)	97.3、93.0 (95.2)
非親ピーク† (表示量に対する%)					
RRT 0.54~0.56	0.03、0.02	0.03、0.04	0.03、0.03	ND、ND	ND、ND
RRT 0.72~0.75	ND、ND	0.04、0.04	0.07、0.07	ND、ND	ND、ND
RRT 0.79	ND、ND	0.03、0.03	0.03、0.03	ND、ND	0.11、0.11
全NPP	0.0、0.0	0.1、0.1	0.1、0.1	0.0、0.0	0.1、0.1

*平均値は括弧 () 内に示す。

†NPPは非親ピークを示す。RRTは個々の非親ピークの相対保持時間を示す。NDは、このサンプル調製物において非親ピークが検出されなかったことを示す。

10

【0098】

この製剤中の最終含水量は1.8% (w/w) であると算出された。

【0099】

20

実施例11. 二層錠剤: IR/XR

1.8mgの用量の塩酸モリンドンに相当する実施例5のIR製剤粉末ブレンド(108mg)と、7.2mgの用量に相当する実施例6又は実施例7のXR製剤(160mg)とを、従来の二層錠剤プレス(Kilian S250-SZ錠剤プレス)を用いて二層錠剤に圧縮し、IR成分とXR成分とを有するMR錠剤を作製する。

【0100】

実施例12. 多粒子: 持続放出性ミニ錠剤

実施例8のコア錠剤Aの製剤を、目標錠剤重量10mgで2mmのDツーリングを用いてPiccola Riva錠剤プレスでミニ錠剤に圧縮する。圧縮された10mgミニ錠剤を、従来のパンコーティング技法を用いて、3%~5%の重量増加まで防水コーティング系(例えば、Aquadrius(登録商標)MG、Ashland Aqualon Functional Ingredients)でコーティングする。

30

【0101】

次いで、防水コーティングされたミニ錠剤を、従来のパンコーティング技法を用いて、所望のin vitro溶解プロファイルを達成する目標重量増加まで、アセトン中の酢酸セルロース及びPEG 3350を含有する持続放出性ポリマー溶液でコーティングする。酢酸セルロースでコーティングされたミニ錠剤を、塩酸モリンドンの目標用量に必要とされる充填量まで、(手作業で又は従来のペレット充填装置を用いて)適切なサイズの硬植物性カプセルにカプセル化する。

【0102】

40

実施例13. モリンドンの浸透圧錠剤

【0103】

【表 19】

表 17. 浸透圧錠剤の組成

成分	量	
	分量 (mg)	% (w/w)
塩酸モリンドン	85.40	4.27
マンニトール、USP	906.60	45.33
無水ラクトース、NF	781.80	39.59
Eudragit L 100	94.80	4.74
ステアリン酸マグネシウム、NF	19.00	0.95
酢酸セルロース、NF	82.00	4.10
クエン酸トリエチル、NF	20.40	1.02
合計	2000	100

10

【0104】

粉末ブレンドの製造

1. 無水ラクトース (NF)、マンニトール (USP) 及びコロイド状二酸化ケイ素 (NF) を同時に 40 メッシュの篩に通し、同じ容器に入れる。
2. 工程 1 の篩にかけた成分のおよそ半分を、8 qt 容の V - ブレンダーシェルに投入する。
3. 塩酸モリンドン成分及び Eudragit L 100 成分を、同時に 50 メッシュの篩にかけて同じ容器に入れた後、工程 2 の篩にかけた成分を含有する 8 qt 容の V - ブレンダーシェルに投入する。
4. 工程 1 の篩にかけた成分の残りの部分を、工程 2 及び工程 3 において投入した成分を含有する 8 qt 容の V - ブレンダーシェルに投入する。
5. 合わせた成分を 25 RPM で 45 分間ブレンドする。
6. ステアリン酸マグネシウム (NF) を 40 メッシュの篩に通し、工程 5 の成分混合物を含有する 8 qt 容の V - ブレンダーシェルに投入する。
7. 合わせた成分を 25 RPM で 9 分間ブレンドする。
8. 最終粉末ブレンドを 8 qt 容の V - ブレンダーシェルから取り出し、原薬アッセイ及び非親ピーク試験のためにサンプリングする。

20

【0105】

錠剤圧縮

1. 最終粉末ブレンドを、目標錠剤重量 200 mg で 5 / 16 ' ' の円形 D ツーリングを用いて Piccola Riva 錠剤プレスで圧縮する。
2. 錠剤圧縮実行時に錠剤をサンプリングし、錠剤の摩損度、個々の錠剤の重量、平均錠剤重量及び個々の錠剤の硬度の値について試験する。
3. 圧縮した錠剤を手作業で粉塵除去した後、金属探知器に通す。
4. 金属探知の後、バルク錠剤をサンプリングし、薬物放出試験、含量均一性、原薬アッセイ及び非親ピーク分析 (情報のみ) について評価する。

30

【0106】

錠剤のコーティング及び穴開け

1. アセトン (NF) 中の酢酸セルロース (NF) 及びクエン酸トリエチル (NF) の溶液を、適切なサイズのステンレス鋼製の容器内でオーバーヘッドプロペラミキサーを用いて調製する。
2. 工程 1 において調製した溶液を、単一のノズルアセンブリを有するパンコーターを用いて、5.2% (w/w) ~ 5.6% (w/w) の範囲のコーティング重量増加が達成されるまでコア錠剤に塗布する。
3. コーティングした錠剤に、60 µm の開口を有するマスクを用いて、レーザードリルによって 1 つの穴を開ける。
4. 穴を開けたバルク錠剤をサンプリングし、薬物放出試験及び原薬アッセイ及び非親ピーク分析について評価する。

40

50

【0107】

実施例14． 15人の健常被験体におけるパイロット用量線形性PK研究

錠剤C(9mg)(実施例7)を、無作為化クロスオーバーパイロット用量線形性PK研究において15人の健常ヒト被験体に投与した。評価した用量は9mg(1×9mg錠剤)、18mg(2×9mg錠剤)、27mg(3×9mg錠剤)及び36mg(4×9mg錠剤)であった。4回の処理の平均PKプロファイルから、錠剤C製剤が9mg～36mgの用量範囲にわたって用量線形性を示すことが実証される(図7)。

【0108】

実施例15． 健常被験体におけるパイロット薬物製品比例性PK研究及びパイロット薬物製品線形性PK研究

パイロットPK研究を健常被験体において行い、図2に表したモリンドンHCl XR錠剤製剤のうち4つの用量強度：3mg、9mg、18mg及び36mgの比例性及び線形性を評価した。用量線形性研究の結果(実施例7)に基づいて、*in vitro*溶解プロファイルが一致した様々なXR錠剤の用量強度が、用量比例性及び用量線形性を有する*in vivo* PKプロファイルを示すと推定された。

10

【0109】

薬物製品比例性研究を、36mgの総単回用量(すなわち、12×3mg錠剤、4×9mg錠剤、2×18mg錠剤及び1×36mg錠剤)で行った。4回の処理の平均PKプロファイルから、4つの錠剤製剤が用量比例性を示すことが実証される(図8)。

【0110】

薬物製品線形性研究を、3mg～36mgの投与量強度範囲(すなわち、1×3mg錠剤、1×9mg錠剤、1×18mg錠剤及び1×36mg錠剤)で行った。4回の処理の平均PKプロファイルから、4つの錠剤製剤が用量線形性を示すことが実証される(図9)。

20

【0111】

上述の内容は特に好ましい実施形態を表しているが、本発明はそれに限定されないことが理解されるだろう。開示された実施形態に対して様々な修正を行うことができること、及びかかる修正が本発明の範囲内のものであることが意図されることに当業者は気付くであろう。

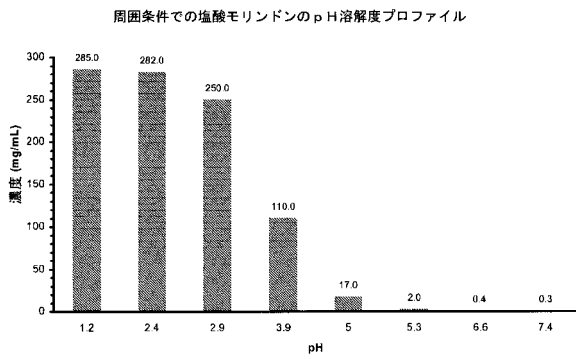
【0112】

本明細書中で引用された刊行物、特許出願及び特許の全てについて、その全体が参照により本明細書に援用される。

30

【 図 1 】

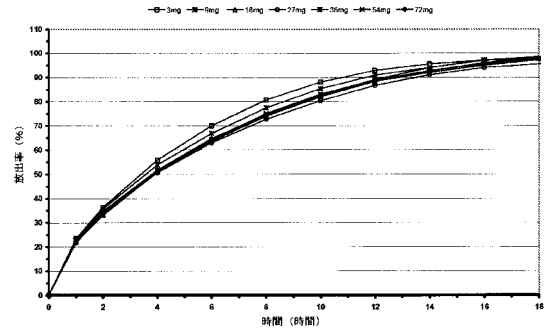
図1. 周囲条件でのモリンドンHClの溶解度プロファイル



【 図 2 】

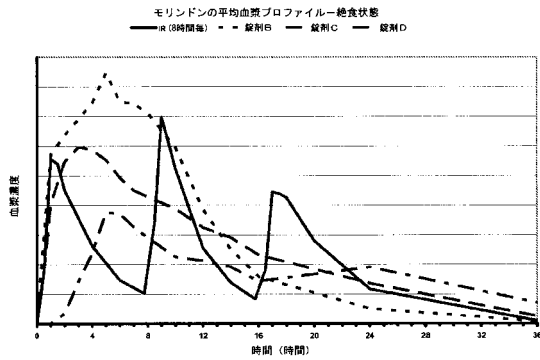
図2. in vitroでのモリンドンの平均溶解プロファイル

3 mg ~ 72 mg の範囲の錠剤用量強度についての溶解プロファイルのマッチング
in vitroでのモリンドンの平均放出プロファイル



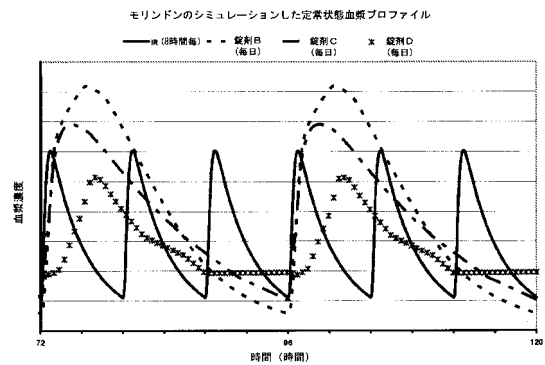
【 図 3 】

図3. モリンドンの即時放出性製剤及び3つの調節放出性製剤についての絶食状態血漿プロファイル



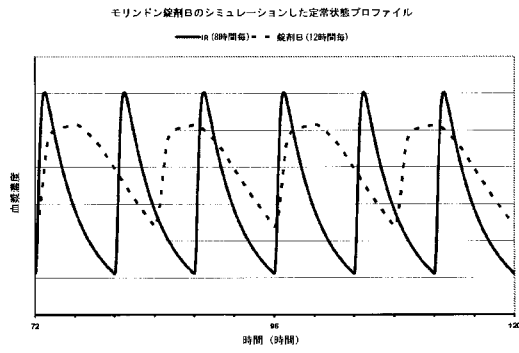
【 図 4 】

図4. 1日1回投与したモリンドンの錠剤B、錠剤C及び錠剤Dのシミュレーションした定常状態血漿プロファイル



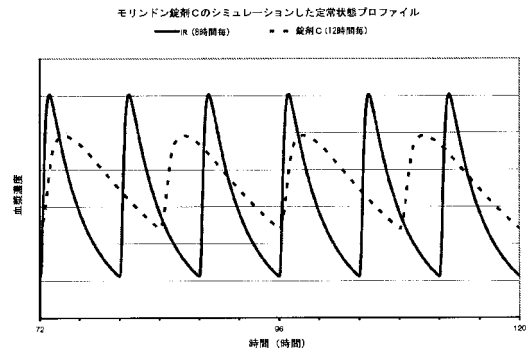
【 図 5 】

図5. 1日2回投与したモリンドン錠剤Bのシミュレーションした定常状態血漿プロファイル



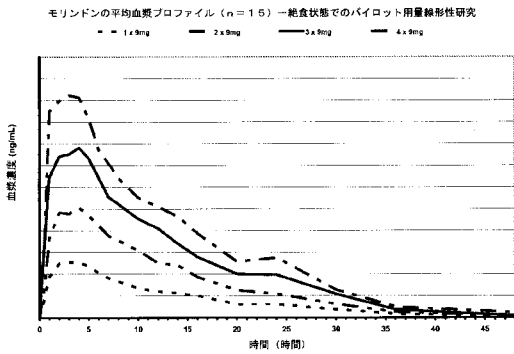
【 図 6 】

図6. 1日2回投与したモリンドン錠剤Cのシミュレーションした定常状態血漿プロファイル



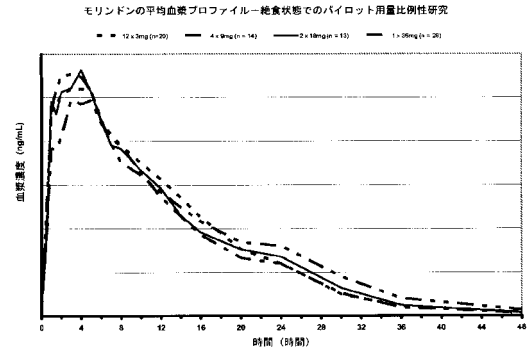
【 図 7 】

図7. 15人の健康被験体におけるパイロット用量線形性PK研究



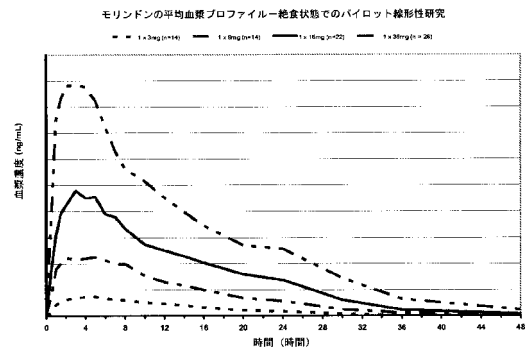
【 図 8 】

図8. 健康被験体におけるパイロット薬物製品比例性PK研究



【 図 9 】

図9. 健康被験体におけるパイロット薬物製品線形性PK研究



【手続補正書】

【提出日】令和1年8月5日(2019.8.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

医薬品有効成分としてモリンドンのみを含むモリンドンの調節放出性製剤であって、pH依存性ポリマー、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含み、
賦形剤はフマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、エデト酸、アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸、安息香酸、ブタン二酸、エリソルビン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタミン酸、ソルビン酸、コハク酸、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、アラビアゴム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、アンモニウムミョウバン、塩化アンモニウム、カルボマー、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、メタクリル酸コポリマー、ポリ(アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸)、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、カリウムミョウバン、リン酸二水素カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、及び医薬品グレードのイオン交換樹脂から選択される少なくとも一種を含む酸性化剤を含み、
該製剤中の総水分量が該製剤の5重量%以下であり、
pH依存性ポリマーは、Eudragit(商標)FS 30 D(ポリ(アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸))、Eudragit(商標)L及びEudragit(商標)S(ポリ(メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル))、Eudragit(商標)L 100-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー)、Eudragit(商標)L 30 D-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー分散物)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、並びにこれらの組合せからなる群から選択され、
モリンドンが(+)-エナンチオマーの形態である、
モリンドンの調節放出性製剤。

【請求項2】

医薬品有効成分としてモリンドンのみを含むモリンドンの調節放出性製剤であって、pH依存性ポリマー、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含み、
賦形剤はフマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、エデト酸、アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸、安息香酸、ブタン二酸、エリソルビン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタミン酸、ソルビン酸、コハク酸、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、アラビアゴム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、アンモニウムミョウバン、塩化アンモニウム、カルボマー、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、メタクリル酸コポリマー、ポリ(アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸)、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、カリウムミョウバン、リン酸二水素カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、及び医薬品グレードのイオン交換樹脂から選択される少なくとも一種を含む酸性化剤を含み、
該製剤中の総水分量が該製剤の5重量%以下であり、
pH依存性ポリマーは、Eudragit(商標)FS 30 D(ポリ(アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸))、Eudragit(商標)L及びEudragit(商標)S(ポリ(メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル))、Eudragit(商標)L 100-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコボ

リマー)、Eudragit(商標)L 30 D-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー分散物)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、並びにこれらの組合せからなる群から選択され、
 モリンドンが(-)-エナンチオマーの形態である、
 モリンドンの調節放出性製剤。

【請求項3】

医薬品有効成分としてモリンドンのみを含むモリンドンの調節放出性製剤であって、pH依存性ポリマー、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含み、
 賦形剤はフマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、エデト酸、アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸、安息香酸、ブタン二酸、エリソルビン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタミン酸、ソルビン酸、コハク酸、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、アラビアゴム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、アンモニウムミョウバン、塩化アンモニウム、カルボマー、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、メタクリル酸コポリマー、ポリ(アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸)、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、カリウムミョウバン、リン酸二水素カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、及び医薬品グレードのイオン交換樹脂から選択される少なくとも一種を含む酸性化剤を含み、
 該製剤中の総水分量が該製剤の5重量%以下であり、

pH依存性ポリマーは、Eudragit(商標)FS 30 D(ポリ(アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸))、Eudragit(商標)L及びEudragit(商標)S(ポリ(メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル))、Eudragit(商標)L 100-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー)、Eudragit(商標)L 30 D-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー分散物)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、並びにこれらの組合せからなる群から選択され、
 モリンドンが(+)-エナンチオマーと(-)-エナンチオマーとの混合物の形態であり、
 該(+)-エナンチオマーの量が0%~25%である、
 モリンドンの調節放出性製剤。

【請求項4】

医薬品有効成分としてモリンドンのみを含むモリンドンの調節放出性製剤であって、pH依存性ポリマー、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含み、
 賦形剤はフマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、エデト酸、アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸、安息香酸、ブタン二酸、エリソルビン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタミン酸、ソルビン酸、コハク酸、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、アラビアゴム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、アンモニウムミョウバン、塩化アンモニウム、カルボマー、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、メタクリル酸コポリマー、ポリ(アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸)、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、カリウムミョウバン、リン酸二水素カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、及び医薬品グレードのイオン交換樹脂から選択される少なくとも一種を含む酸性化剤を含み、
 該製剤中の総水分量が該製剤の5重量%以下であり、

pH依存性ポリマーは、Eudragit(商標)FS 30 D(ポリ(アクリル酸メチル-co-メタクリル酸メチル-co-メタクリル酸))、Eudragit(商標)L及びEudragit(商標)S(ポリ(メタクリル酸-co-メタクリル酸メチル))、Eudragit(商標)L 100-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー)、Eudragit(商標)L 30 D-55(メタクリル酸-アクリル酸エ

チルコポリマー分散物)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、並びにこれらの組合せからなる群から選択され、
 モリンドンが R - エナンチオマーと S - エナンチオマーとの混合物の形態であり、該 R - エナンチオマーの量が 0 % ~ 50 % である、
 モリンドンの調節放出性製剤。

【請求項 5】

医薬品有効成分としてモリンドンのみを含むモリンドンの調節放出性製剤であって、pH 依存性ポリマー、及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含み、
 賦形剤はフマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、エデト酸、アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸、安息香酸、ブタン二酸、エリソルビン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタミン酸、ソルビン酸、コハク酸、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、アラビアゴム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、アンモニウムミョウバン、塩化アンモニウム、カルボマー、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、メタクリル酸コポリマー、ポリ(アクリル酸メチル - co - メタクリル酸メチル - co - メタクリル酸)、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、カリウムミョウバン、リン酸二水素カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、及び医薬品グレードのイオン交換樹脂から選択される少なくとも一種を含む酸性化剤を含み、
 該製剤中の総水分量が該製剤の 5 重量% 以下であり、
 pH 依存性ポリマーは、Eudragit (商標) FS 30 D (ポリ(アクリル酸メチル - co - メタクリル酸メチル - co - メタクリル酸))、Eudragit (商標) L 及び Eudragit (商標) S (ポリ(メタクリル酸 - co - メタクリル酸メチル))、Eudragit (商標) L 100 - 55 (メタクリル酸 - アクリル酸エチルコポリマー)、Eudragit (商標) L 30 D - 55 (メタクリル酸 - アクリル酸エチルコポリマー分散物)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、並びにこれらの組合せからなる群から選択され、
 モリンドンが (+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーとの混合物の形態であり、該 (+) - エナンチオマーの量が 0 % ~ 75 % である、
 モリンドンの調節放出性製剤。

【請求項 6】

医薬品有効成分としてモリンドンのみを含むモリンドンの調節放出性製剤であって、pH 依存性ポリマー、及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含み、
 賦形剤はフマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、エデト酸、アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸、安息香酸、ブタン二酸、エリソルビン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタミン酸、ソルビン酸、コハク酸、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、アラビアゴム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、アンモニウムミョウバン、塩化アンモニウム、カルボマー、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、メタクリル酸コポリマー、ポリ(アクリル酸メチル - co - メタクリル酸メチル - co - メタクリル酸)、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、カリウムミョウバン、リン酸二水素カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、及び医薬品グレードのイオン交換樹脂から選択される少なくとも一種を含む酸性化剤を含み、
 該製剤中の総水分量が該製剤の 5 重量% 以下であり、
 pH 依存性ポリマーは、Eudragit (商標) FS 30 D (ポリ(アクリル酸メチル - co - メタクリル酸メチル - co - メタクリル酸))、Eudragit (商標) L 及び Eudragit (商標) S (ポリ(メタクリル酸 - co - メタクリル酸メチル))、Eudragit (商標) L 100 - 55 (メタクリル酸 - アクリル酸エチルコポリマー)、Eudragit (商標) L 30 D - 55 (メタクリル酸 - アクリル酸エ

チルコポリマー分散物)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、並びにこれらの組合せからなる群から選択され、
 モリンドンが(+) - エナンチオマーと(-) - エナンチオマーとの混合物の形態であり、
 該(+) - エナンチオマーの量が0% ~ 90%である、
 モリンドンの調節放出性製剤。

【請求項7】

医薬品有効成分としてモリンドンのみを含むモリンドンの調節放出性製剤であって、pH依存性ポリマー、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含み、
 賦形剤はフマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、エデト酸、アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸、安息香酸、ブタン二酸、エリソルビン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタミン酸、ソルビン酸、コハク酸、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、アラビアゴム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、アンモニウムミョウバン、塩化アンモニウム、カルボマー、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、メタクリル酸コポリマー、ポリ(アクリル酸メチル - co - メタクリル酸メチル - co - メタクリル酸)、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、カリウムミョウバン、リン酸二水素カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、及び医薬品グレードのイオン交換樹脂から選択される少なくとも一種を含む酸性化剤を含み、
 該製剤中の総水分量が該製剤の5重量%以下であり、
 pH依存性ポリマーは、Eudragit(商標)FS 30 D(ポリ(アクリル酸メチル - co - メタクリル酸メチル - co - メタクリル酸))、Eudragit(商標)L及びEudragit(商標)S(ポリ(メタクリル酸 - co - メタクリル酸メチル))、Eudragit(商標)L 100 - 55(メタクリル酸 - アクリル酸エチルコポリマー)、Eudragit(商標)L 30 D - 55(メタクリル酸 - アクリル酸エチルコポリマー分散物)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、並びにこれらの組合せからなる群から選択され、
 錠剤、浸透圧錠剤、マトリックス錠剤、ミニ錠剤、カプセル、ビーズ、顆粒、粉末、カプレット、トローチ、サシェ剤、カシェ剤、パウチ、ガム、及びスプリンクル剤から選択される投薬形態である、
 モリンドンの調節放出性製剤。

【請求項8】

医薬品有効成分としてモリンドンのみを含むモリンドンの調節放出性製剤であって、pH依存性ポリマー、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含み、
 賦形剤はフマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスコルビン酸、エデト酸、アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸、安息香酸、ブタン二酸、エリソルビン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタミン酸、ソルビン酸、コハク酸、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、アラビアゴム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、アンモニウムミョウバン、塩化アンモニウム、カルボマー、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、メタクリル酸コポリマー、ポリ(アクリル酸メチル - co - メタクリル酸メチル - co - メタクリル酸)、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、カリウムミョウバン、リン酸二水素カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、及び医薬品グレードのイオン交換樹脂から選択される少なくとも一種を含む酸性化剤を含み、
 該製剤中の総水分量が該製剤の5重量%以下であり、
 pH依存性ポリマーは、Eudragit(商標)FS 30 D(ポリ(アクリル酸メチル - co - メタクリル酸メチル - co - メタクリル酸))、Eudragit(商標)L及びEudragit(商標)S(ポリ(メタクリル酸 - co - メタクリル酸メチル))、Eudragit(商標)L 100 - 55(メタクリル酸 - アクリル酸エチルコボ

リマー)、Eudragit(商標)L 30 D-55(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー分散物)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン、並びにこれらの組合せからなる群から選択され、
衝動的攻撃性及び攻撃性を含む少なくとも1種の疾患の治療用である、
モリンドンの調節放出性製剤。

【請求項9】

前記疾患がヒトの疾患である、請求項8に記載の製剤。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18

(72)発明者 ヴィエイラ マイケル エル.
アメリカ合衆国 20882 メリーランド州 ゲイザーバーグ ピーナット ミル ドライブ
10213

(72)発明者 リャン リカン
アメリカ合衆国 20841 メリーランド州 ボイズ ホワイト トレリス レーン 2201
4

(72)発明者 バット パドマナブフ ピー.
アメリカ合衆国 20850 メリーランド州 ロックヴィル グレンモア テラス 2281

(72)発明者 ホアン オースチン ビー.
アメリカ合衆国 20878 メリーランド州 ノース ポトマック ローリング グリーン ウ
エイ 14701

(72)発明者 パテル サチン ブイ.
アメリカ合衆国 20855 メリーランド州 ダーウッド ミルクレスト ドライブ 1770
8

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA16 AA29 AA31 AA36 AA45 AA53 AA94 DD09J DD22Z
DD24Z DD26Z DD41Z DD42Z DD46 DD51Z DD67 EE06J EE09Z EE10J
EE11Z EE12J EE23J EE30J EE32J EE38Z EE48J FF36
4C086 AA01 AA02 BC73 GA07 GA12 MA03 MA17 MA21 MA35 MA36
MA37 MA41 MA43 MA52 NA03 NA12 ZA18

【外国語明細書】

2019189645000001.pdf

2019189645000002.pdf

2019189645000003.pdf

2019189645000004.pdf