

(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2008-503475

(P2008-503475A)

(43) 公表日 平成20年2月7日 (2008. 2. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/13 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/13	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26	
<b>A 6 1 K 47/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/02	
<b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-516725 (P2007-516725)  
 (86) (22) 出願日 平成17年6月16日 (2005. 6. 16)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年1月22日 (2007. 1. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/021260  
 (87) 国際公開番号 W02006/009769  
 (87) 国際公開日 平成18年1月26日 (2006. 1. 26)  
 (31) 優先権主張番号 60/581, 242  
 (32) 優先日 平成16年6月17日 (2004. 6. 17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503450128  
 フォーレスト ラボラトリーズ, インコーポレイテッド  
 Forest Laboratories, Inc.  
 アメリカ合衆国、10022 ニューヨーク州、ニューヨーク、サード アベニュー 909  
 909 Third Avenue, New York, New York 10022, U. S. A.

(74) 代理人 100069556  
 弁理士 江崎 光史

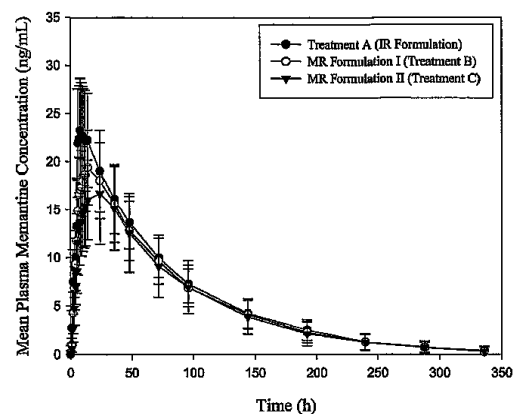
(74) 代理人 100093919  
 弁理士 奥村 義道

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メマンチンの放出が改変された製剤

## (57) 【要約】

本発明は、メマンチンおよびメマンチンの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1種の治療的に活性な成分、および薬学的に許容されるポリマーマトリックスキャリアーを含み、1日に1回与えられる医薬調合物を提供する。本発明の剤形は、前記剤形が水溶液に暴露された場合に、前記剤形が使用環境に入った後約4～約24時間から治療的に活性な成分の放出を維持し、前記剤形は、前記の使用環境へ入った後約6時間～約12時間の経過後に約80%を超える溶出率を有する。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

以下：

(a) メマンチンおよびメマンチンの薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1種の治療的に活性な成分、および

(b) 実質的に前記活性成分の放出の改変に寄与する、薬学的に許容されるポリマー系キャリアー

を含む、放出が改変された固体の経口用剤形(modified release solid oral dosage form)であって、前記剤形が、前記剤形が使用環境へ入った後の約4時間～約24時間から前記の治療的に活性な物質の放出を持続し、前記剤形が、前記の使用環境へ入った後約6時間～約12時間の経過後に約80%を超える溶出率を有する、前記の放出が改変された固体の経口用剤形。

10

**【請求項 2】**

前記活性成分が塩酸メマンチンである、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

**【請求項 3】**

約80%を超える溶出率が約12時間後に達成される、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

**【請求項 4】**

活性成分を約1.0重量/重量%～約20重量/重量%の範囲内の量で含む、請求項3記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

20

**【請求項 5】**

約80%を超える溶出率が約6時間後に達成される、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

**【請求項 6】**

活性成分が約1.0重量/重量%～約35重量/重量%の範囲内の量で存在する、請求項5記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

**【請求項 7】**

ポリマー系キャリアーがポリマーマトリックスである、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

30

**【請求項 8】**

ポリマーマトリックスが膨潤可能なマトリックスであり、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項7記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

**【請求項 9】**

約80%を超える溶出率が約12時間後に達成され、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロースが約50重量/重量%～約80重量/重量%の量で存在する、請求項8記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

**【請求項 10】**

約80%を超える溶出率が約6時間後に達成され、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロースが約20重量/重量%～約70重量/重量%の量で存在する、請求項8記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

40

**【請求項 11】**

増量剤をさらに含む、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

**【請求項 12】**

増量剤がラクトース一水和物である、請求項11記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

**【請求項 13】**

約80%を超える溶出率が約12時間後に達成され、そしてラクトース一水和物が約5重量/重量%～約50重量/重量%の量で存在する、請求項12記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

50

## 【請求項 14】

約80%を超える溶出率が約6時間後に達成され、そしてラクトースー水和物が約5重量/重量%～約75重量/重量%の量で存在する、請求項12記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

## 【請求項 15】

増量剤が微晶性セルロースである、請求項11記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

## 【請求項 16】

微晶性セルロースが約5重量/重量%～約80重量/重量%の量で存在する、請求項15記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

10

## 【請求項 17】

増量剤がリン酸二カルシウムである、請求項11記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

## 【請求項 18】

リン酸二カルシウムが約7重量/重量%～約40重量/重量%の量で存在する、請求項17記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

## 【請求項 19】

潤滑剤 (lubricant) をさらに含む、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

## 【請求項 20】

増量剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項19記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

20

## 【請求項 21】

約80%を超える溶出率が約12時間後に達成され、そしてステアリン酸マグネシウムが約0.8重量/重量%～約1.2重量/重量%の範囲内の量で存在する、請求項20記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

## 【請求項 22】

約80%を超える溶出率が約6時間後に達成され、そしてステアリン酸マグネシウムが約0.4重量/重量%～約0.6重量/重量%の範囲内の量で存在する、請求項20記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

30

## 【請求項 23】

キャリアー、賦形剤、抗付着剤、増量剤、安定化剤、結合剤、着色剤、流動促進剤 (glidants) および潤滑剤からなる群から選択される1種またはそれ以上の成分をさらに含む、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

## 【請求項 24】

以下：

- (a) 約2.5重量/重量%～約20.0重量/重量%の塩酸メマンチン；
  - (b) 約68重量/重量%～約77重量/重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース；
  - (c) 約6.9重量/重量%～約15重量/重量%のラクトースー水和物；
  - (d) 約0.8重量/重量%～約1.3重量/重量%のヒュームドシリカ；
  - (e) 約3.0重量/重量%～約5.0重量/重量%のタルク；および
  - (f) 約0.9重量/重量%～約1.1重量/重量%のステアリン酸マグネシウム
- を含み、約80%を超える塩酸メマンチンの溶出率が約12時間後に達成される、放出が改変された固体の経口用剤形。

40

## 【請求項 25】

以下：

- (a) 約5重量/重量%～約35重量/重量%の塩酸メマンチン；
- (b) 約54重量/重量%～約65重量/重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース；
- (c) 約7重量/重量%～約24重量/重量%のラクトースー水和物；
- (d) 約0.8重量/重量%～約1.3重量/重量%のヒュームドシリカ；

50

(e) 約3.0重量/重量%～約5.0重量/重量%のタルク；および

(f) 約0.4重量/重量%～約0.6重量/重量%のステアリン酸マグネシウム

を含み、約80%を超える塩酸メマンチンの溶出率が約6時間後に達成される、放出が改変された固体の経口用剤形。

【請求項 26】

以下：

(a) 約5重量/重量%～約35重量/重量%の塩酸メマンチン；

(b) 約54重量/重量%～約65重量/重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース；

(c) 約7重量/重量%～約40重量/重量%の微晶性セルロース；

(d) 約0.8重量/重量%～約1.3重量/重量%のヒュームドシリカ；

10

(e) 約3.0重量/重量%～約5.0重量/重量%のタルク；および

(f) 約0.4重量/重量%～約0.6重量/重量%のステアリン酸マグネシウム

を含み、約80%を超える塩酸メマンチンの溶出率が約6時間後に達成される、放出が改変された固体の経口用剤形。

【請求項 27】

以下：

(a) 約5重量/重量%～約35重量/重量%の塩酸メマンチン；

(b) 約54重量/重量%～約65重量/重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース；

(c) 約7重量/重量%～約40重量/重量%のリン酸二カルシウム；

(d) 約0.8重量/重量%～約1.3重量/重量%のヒュームドシリカ；

20

(e) 約3.0重量/重量%～約5.0重量/重量%のタルク；および

(f) 約0.4重量/重量%～約0.6重量/重量%のステアリン酸マグネシウム

を含み、約80%を超える塩酸メマンチンの溶出率が約6時間後に達成される、放出が改変された固体の経口用剤形。

【請求項 28】

前記の放出が改変された固体の経口用剤形が錠剤である、請求項24～27のいずれか1つに記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

【請求項 29】

約1時間後に前記の放出が改変された固体の経口用剤形によって示される溶出率が約10%～約35%である、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

30

【請求項 30】

約2～約6時間後に前記の放出が改変された固体の経口用剤形によって示される溶出率が約30%～約60%である、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

【請求項 31】

前記の放出が改変された固体の経口用剤形が1日に1回投与される、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形。

【請求項 32】

メマンチンおよびメマンチンの薬学的に許容される塩からなる群から選択される活性成分、および薬学的に許容されるキャリアーを、軽度、中度または重度アルツハイマー痴呆治療用の請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形を製造するために使用する方法。

40

【請求項 33】

メマンチンおよびメマンチンの薬学的に許容される塩からなる群から選択される活性成分、および薬学的に許容されるキャリアーを、神経因性疼痛治療用の請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形を製造するために使用する方法。

【請求項 34】

軽度、中度および重度アルツハイマー痴呆、および神経因性疼痛からなる群から選択される障害を治療する方法であって、この方法が、請求項1記載の放出が改変された固体の経口用剤形を投与することを含む、前記の治療方法。

【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

## 【0001】

この出願は、合衆国法典第35巻第119条に従い、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる2004年6月17日に出願された米国仮出願 (Serial No. 60/581,242) に基づく優先権の主張を伴うものである。

## 【0002】

本発明は、改変された放出プロファイルを示す経口用医薬品剤形を対象とする。本発明は、有効成分がメマンチンであり治療的有效量の活性成分を長時間にわたって放出する、1日1回用の固体の経口用医薬品の剤形に特に適している。

## 【背景技術】

10

## 【0003】

固体の経口用薬剤組成物または調合物は、種々の放出プロファイル、例えば米国薬局方 (USP XXIII: CDER、FDA、ロックビル、メリーランド州) により言及されるような改変された放出プロファイルまたは持続放出プロファイル、またはFDAガイドライン (非特許文献1) により言及されるような即時放出プロファイル (immediate release profile) を有する。例えば、改変された放出プロファイルに関する溶出試験ガイドラインにおいては、物質は長期間かけて溶出し、その溶出は長期間にわたり測定される。最低でも3つの時間点が推奨されており、これらは溶出プロファイルの初期、中期および後期段階をカバーしているべきである。最後の測定は、少なくとも80%の薬剤が溶出する時間点において行われるべきである (非特許文献2)。適当なサンプリングは、例えば1、2および4時間およびその後薬剤の80%が放出されるまで2時間毎において行われるべきである (非特許文献3)。好ましい溶出装置はUSP装置I (USP apparatus I) (バスケット) またはII (パドル) であり、簡単に分かる回転速度、例えばバスケットに関しては100 rpm、そしてパドルに関しては50~75 rpmで使用される (非特許文献4)。

20

## 【0004】

放出が改変された固体の経口用剤形 (Modified release solid oral dosage forms) は、長期の時間間隔にわたって同じように治療的に有効な血漿中レベルを維持すること、および/または活性成分のその他の薬剤動態特性を改変することを目的とした、長時間かけての活性成分の持続放出を可能にする。固体の即時放出剤形は、短時間、例えば60分以下のほとんどまたは全ての活性成分の放出を可能にし、そして薬剤の急速な吸収を可能にする。多相の放出プロファイル (すなわち、少なくとも1つの即時放出製剤および少なくとも1つの放出が改変された製剤を含む組成物) を、より特異的な治療目的を達成するための1つまたはそれ以上の放出速度の組み合わせ、例えば一部の薬剤の即時の放出、それに続く持続放出を実現するために使用することができる。しかしながら、活性成分の放出速度の改変は、長続きする有効な血中濃度レベルが常に達成されること、または薬学的効果が単に薬剤の放出に基づくことを必ずしも保証するわけではない。

30

## 【0005】

薬剤に関する持続放出製剤は、次第に利用できるようになってきている。これは、個々の薬剤が比較的可溶性である場合に特にあてはまる。種々の製剤技術が可溶性薬剤の徐放製剤を提供するために使用されている。前記製剤の多くにおいては、薬剤含有粒子は、1種またはそれ以上の放出抑制層またはフィルムによりコーティングされており、またはポリマーマトリックスのような連続的なマトリックス内に分散している。前記のコーティング層またはマトリックスは比較的不溶性の物質を含み、そして、薬剤の放出は、コーティング層またはマトリックスが、薬剤がそこを通過して拡散するのを妨害することにより制御されている。前記製剤からの薬剤の放出は、例えば、例えば胃液が拡散によって製剤中に浸透することにより生じる薬剤の濃度勾配により起こる。

40

## 【0006】

フィルムバリアーを横切る拡散速度の制御により活性物質を持続放出させるためには、1種またはそれ以上のフィルム形成ポリマーを使用することができる。しかしながら、このような方法は、経口用剤形の摂取の間において、咀嚼、分裂または磨耗により フィル

50

ムが早期に破損し、従って、過剰量の活性成分が放出される場合には問題が生じ、これによって、過剰なシングルショット (single-shot) 薬剤の放出による有害な作用が生じ、そして、必要な期間にわたって効果を維持するための剤形が不十分な状態になる。

#### 【0007】

マトリックスが制御する放出に関してさらに一般的な手法においては、親油性物質、例えば高級アルコール、ワックス、または不溶性熱可塑性物質が使用される。放出は、活性成分の周辺媒体への拡散速度により制御され、マトリックス自体が分解可能な場合には、その分解速度により制御される。不利な点の1つは、マトリックスからの薬剤の完全な放出が実際には多くの場合に達成されない点である。もう1つの短所は、剤形の用量相関性 (dose proportionality) が容易には達成されず、従って、異なる力価 (strength) に対しては異なる組成物が必要であるという点である。従って、20 mgの持続放出剤形を製剤化するためのマトリックス組成物と、40 mgの持続放出剤形を製剤化するためのマトリックス組成物とは異なることとなる。

10

#### 【0008】

特許文献1は、メマンチンを含む固体の医薬品剤形を提供しており、これは、一部の薬剤を即時に放出し、その後に残部の持続放出が続く、2相の持続放出プロファイルを示す。この製剤のマトリックスには、カゼインの水溶性および水不溶性塩の両方が、好ましくはカゼインナトリウムおよびカゼインカルシウムが含まれる。しかしながら、カゼインは不快な味を有しており、特許文献2に開示されるように一部の副作用を悪化させるという不要な効果を伴い、そしてpHの変化に対して不安定な性質を示す。カゼインに関してはもう1つ、カゼインが動物由来の乳タンパク質であるために、牛海綿状脳症 (BSE) の混入の可能性が挙げられる。

20

#### 【0009】

N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体アンタゴニストに関して、一般的な放出の改変方法が特許文献3に記載されている。この方法はまた、最終製剤に達するための速放性成分および放出が改変された成分の製造にも関連する。この特許には、コーティングされたコアからなる小丸剤 (ビーズ (bead) ではなく) が開示されており、該コーティングは有機溶剤を基礎とした系を用いる適当な任意のコーティングである。しかしながら、全てのNMDAアンタゴニストが同一の挙動で作用するわけではなく、この特許は特にメマンチンを含む組成物については開示していない。

30

【特許文献1】米国特許第5,382,601号明細書

【特許文献2】米国特許第6,413,556号明細書

【特許文献3】米国特許第6,194,000号明細書

【非特許文献1】Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, issued 8/1997, Section IV-A

【非特許文献2】Guidance for Industry, "Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, September 1997, Page 17

【非特許文献3】Guidance for Industry, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Food and Drug Administration, CDER, September 1997, Page 6

40

【非特許文献4】Guidance for Industry, "Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, September 1997, Page 4

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

近年、即時放出錠剤を用いて1日に2回というメマンチンの投与計画が用いられている。これは、薬剤の服用頻度が増加するにつれて患者のコンプライアンスが減少するので望ましくない。さらに、即時放出錠剤の投与は、吸収速度が速いので、有害事象が発生する頻度が大きくなる。疼痛の治療に関しては、それ以上の不快症状を伴わずに鎮痛を維持する

50

ことが非常に重要である。従って、メマンチンまたはメマンチンの薬学的に許容される塩を含み、目標とした期間にわたって確実にゆっくりと吸収される、1日1回用に放出が改変された製剤に対する需要が継続的に存在している。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明においては、メマンチン、およびその塩であって、メマンチンの塩酸塩およびその他の薬学的に許容される塩を含む前記塩を、期待どおりに忍容性が改善をされる、放出が改変された形態に製剤化できることが見出された。本発明の製剤には、1日1回用の経口剤形で投与するために、メマンチンまたはその薬学的に許容される塩、実質的にメマンチンの放出の改変に寄与する薬学的に許容されるポリマー系キャリアー（コーティングおよび/マトリックス）、および1種またはそれ以上の賦形剤が含まれる。

10

【0012】

具体的には、本発明は、剤形が使用環境（use environment）へ入った後の約4時間～約24時間において少なくとも約70%～約80%という放出速度により、活性物質をゆっくりと放出する剤形を提供する。1つの実施態様においては、使用環境、例えば胃液へ入ってから6時間という範囲にわたって剤形が放出される。あるいは、使用環境へ入ってから12時間という範囲にわたって剤形が放出される。

【0013】

12時間放出製剤において、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%の活性成分、例えば塩酸メマンチンは、使用環境へ入ってから約12時間後に放出され、この時間の前には放出されない。本発明の12時間経口用剤形において、活性成分は約1.0重量/重量%～約20.0重量/重量%、好ましくは約1.6重量/重量%～約20.0重量/重量%、最も好ましくは約2.5重量/重量%～約20.0重量/重量%の量で通常存在する。あるいは、活性成分は錠剤あたりのmgとして測定され、錠剤あたり約5 mg～約80 mgの範囲にある。好ましくは、前記錠剤は、7mg、10 mg、20 mg、28 mg、40 mgまたは80 mgの活性成分を含む。あるいは、シーズ（seeds）の使用における活性成分は、100 mgまで可能である。

20

【0014】

6時間放出製剤において、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%の活性成分は、使用環境へ入ってから約6時間後に放出され、この時間の前には放出されない。本発明の6時間経口用剤形において、活性成分は約1.0重量/重量%～約35重量/重量%、好ましくは約1.6重量/重量%～約35.0重量/重量%、最も好ましくは約5.0重量/重量%～約35.0重量/重量%の量で通常存在する。従って、活性成分は、錠剤あたり約5 mg～約80 mgで存在する。好ましくは、該錠剤は7 mg、10 mg、20 mg、28 mg、40 mgまたは80 mgの活性成分を含む。

30

【0015】

本発明の1つの実施態様において、前記のポリマー系キャリアーはポリマーマトリックスである。好ましくは、該ポリマーマトリックスは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む膨潤可能なマトリックスである。12時間製剤におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースは、約50重量/重量%～約80重量/重量%の量、より好ましくは約68重量/重量%～約77重量/重量%の量で存在する。6時間製剤におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースは、約20重量/重量%～約70重量/重量%の量、より好ましくは約54重量/重量%～約65重量/重量%の量で存在する。

40

【0016】

本発明の製剤は、さらに増量剤（filler）を含むことができる。1つの実施態様において、前記剤形は増量剤としてラクトース水和物を含む。12時間製剤においては、ラクトース水和物が約5重量/重量%～約50重量/重量%、より好ましくは約5重量/重量%～約25重量/重量%、最も好ましくは約6.9重量/重量%～約15重量/重量%の量で存在する。6時間製剤においては、ラクトース水和物が約5重量/重量%～約80重量/重量%、より好ましくは約5重量/重量%～約71重量/重量%、最も好ましくは約7重量/重量%～約24重量/重量%の量で存在する。

【0017】

50

もう1つの実施態様において、前記剤形は、増量剤として微晶性セルロース (microcrystalline cellulose) を約5重量/重量%～約80重量/重量%、より好ましくは約5重量/重量%～約71重量/重量%、最も好ましくは約7重量/重量%～約40重量/重量%の量で含む。

【0018】

さらにもう1つの実施態様において、前記剤形は、増量剤としてリン酸二カルシウム二水和物を約5重量/重量%～約80重量/重量%、より好ましくは約5重量/重量%～約71重量/重量%、最も好ましくは約7重量/重量%～約40重量/重量%の量で含む。

【0019】

本発明の製剤はさらに、潤滑剤 (lubricant)、好ましくはステアリン酸マグネシウムを含むことができる。12時間製剤においては、ステアリン酸マグネシウムが約0.8重量/重量%～約1.2重量/重量%、好ましくは約0.9重量/重量%～約1.1重量/重量%の量で存在する。6時間製剤においては、ステアリン酸マグネシウムが約0.4重量/重量%～約0.6重量/重量%、好ましくは約0.5重量/重量%の量で存在する。

【0020】

本発明の製剤はまた、1種またはそれ以上の追加的なキャリアー、賦形剤、増量剤、安定化剤、結合剤、着色剤、流動促進剤 (glidants) および潤滑剤を含むこともできる。

【0021】

< 図面の簡単な説明 >

図1は、40 / 75%RHの保存条件で6ヶ月保存した後の、10、20および40 mgメマンチンHC I錠剤のスケールアップしたバッチに関する溶出率を示す。溶出を、時間 (hours) とともに溶出したパーセントとして示す。白抜きのはし形は40 mgの力価；白抜きの四角は20 mgの力価；および白抜きの三角は10 mgの力価を表す。これらの白抜きの形状は6ヶ月における測定を表す。対応する塗りつぶし形状はベースラインでの測定を表す。

【0022】

図2は、40 / 75%RHの保存条件で6ヶ月保存した後の、10、20および40 mgメマンチンHC I錠剤のスケールアップしたバッチに関する溶出率を示す。溶出を、時間 (hours) とともに放出された薬剤のパーセントとして示す。白抜きのはし形は40 mgの力価；白抜きの四角は20 mgの力価；および白抜きの三角は10 mgの力価を表す。これらの白抜きの形状は6ヶ月における測定を表す。対応する塗りつぶし形状はベースラインでの測定を表す。

【0023】

図3は、40 / 75%RH で6ヶ月までの、6時間放出製剤の溶出プロファイルの安定性を示す。溶出プロファイルは、時間 (hours) とともに種々のバッチにおいて溶出した薬剤のパーセントを示す。各サンプルの時期 (age) は図3中に示す。

【0024】

図4は、40 / 75%RH で6ヶ月までの、12時間放出製剤の溶出プロファイルの安定性を示す。溶出プロファイルは、時間 (hours) とともい n 種々のバッチにおいて溶出した薬剤のパーセントを示す。各サンプルの時期は図4中に示す。

【0025】

図5は、若い健康な男性および女性被験者における、4時間隔たって投与される2つの10 mg即時放出錠剤と比較した、20 mgの放出が改変された錠剤を投与した後のメマンチンの平均血漿中濃度を、時間 (hours) に対して表す。治療A (塗りつぶしの丸) は即時放出製剤を表す。治療B (白抜きのはし形) は放出が改変された製剤を表す。治療C (逆三角) もまた放出が改変された製剤を表す。

【0026】

図6は、若い健康な男性および女性被験者における、本発明の20 mgの放出が改変された錠剤、および4時間隔たって投与される2つの10 mg即時放出錠剤の投与後のメマンチンの平均血漿中濃度を片対数目盛で表す。治療A (塗りつぶしの丸) は即時放出製剤を表す。治療B (白抜きのはし形) は放出が改変された製剤を表す。治療C (逆三角) もまた放出が改変された製剤を表す。

【0027】



図7は、若い健康な男性および女性被験者における、4時間隔たって投与される2つの10 mg即時放出製剤化錠剤と比較した、20 mgの放出が改変された錠剤を投与した後のメマンチンの平均血漿中濃度の24時間プロファイル（先端を切り出した）を表す。治療A（塗りつぶしの丸）は即時放出製剤を表す。治療B（白抜きの丸）は放出が改変された製剤を表す。治療C（逆三角）もまた放出が改変された製剤を表す。

【0028】

図8は、10 mg（Xのデータポイント）、20 mg（丸のデータポイント）および40 mg（ひし形のデータポイント）の放出が改変されたメマンチン錠剤に関しての、各時間（hours）における薬剤溶出の用量相関性を示す。10 mg錠剤は円形状の錠剤であり、20 mgおよび40 mg錠剤は楕円形状錠剤である。錠剤の形状は、所望の拡散特性を得るために重要である。

10

【0029】

図9は、40 mgの放出が改変されたメマンチン錠剤においてラクトースの一水和物および無水物形態を用いた場合の溶出データを、時間（hours）とともに溶出した薬剤のパーセントとして示す。

【0030】

図10は、3つの異なる増量剤（ラクトース一水和物、リン酸二カルシウムおよび微晶性セルロース）を用いて7 mgおよび28 mgの用量に製造された、放出が改変されたメマンチン錠剤の溶出プロファイルを示す。該データは、それぞれがほぼ同一の溶出をもたらすことを示す。各組成物におけるデータポイントの形状は図10に示したとおりである。

20

【0031】

< 本発明の詳細な説明 >

本発明により、メマンチンまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはそのHCl塩、またはその誘導体の、ヒトまたは動物への1日1回投与のための医薬調合物が提供され、該調合物にはメマンチンが固体の経口用剤形、好ましくは錠剤で含まれる。

【0032】

本発明において、該医薬調合物は、治療的有效量のメマンチン遊離塩基またはその薬学的に許容される塩、好ましくはHCl塩、1種またはそれ以上のポリマーコーティングおよびマトリックスの形態にある放出改変剤（release modifiers）、並びに、場合により1種またはそれ以上のキャリアー、賦形剤、固結防止剤、増量剤、安定化剤、結合剤、着色剤、流動促進剤および潤滑剤（全て薬学的に許容される）を含む。

30

【0033】

1-アミノ-シクロヘキサンの類似体（例えば米国特許第4,122,193号明細書、米国特許第4,273,774号明細書、米国特許第5,061,703号明細書に開示されている）であるメマンチン（1-アミノ-3,5-ジメチルアダマンタン）は、受容体に対する低度～中程度のアフィニティおよび強力な電位依存性および急速な遮断／非遮断の反応速度論（kinetics）を有する、NMDA受容体の全身的に活性な非競合的アンタゴニストである。これらの薬理的特徴により、メマンチンは、病的状態下にある受容体の持続的な活性化を遮断し、チャンネルの通常の生理的活性化の間はNMDAチャンネルから迅速に離れることができる。メマンチンおよびその薬学的に許容される塩（例えばHCl塩、MW 215.77）は、アルツハイマー病の治療に対して米国において認可されている。近年、メマンチンの認可は神経因性疼痛（インビトロのモデルでメマンチンの活性が実証されている。）の適用に対しても求められており、アルツハイマー病およびパーキンソン病の両方に対する経口用製剤として、近年米国以外でも認可されている。

40

【0034】

本発明において、メマンチンは遊離塩基または薬学的に許容される塩の形態で 사용할ことができる。前記化合物の適当な塩には、酸付加塩、例えば塩酸、メチルスルホン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、炭酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンサルホン酸、エタン

50

スルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、2-フェノキシ安息香酸または2-アセトキシ安息香酸により得られる酸付加塩が含まれるが、これらに限定はされない。好ましい実施態様において、前記の塩は塩酸メマンチンである ( $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$ , MW 215.77)。「塩」という語句にはまた、遊離酸または遊離塩基の付加塩も含まれる。これらの塩（またはその他の類似の塩）は全て、慣用の方法により製造することができる。それらが非毒性であり、所望の薬理的活性を実質上妨げないということを条件として、前記の塩はすべて許容される。

【0035】

さらに、メマンチンの多形体、水和物および溶媒和物、および非晶質形態を含む、メマンチンの任意の塩および遊離塩基形態を使用することができる。

10

【0036】

本発明の好ましい実施態様においては、活性成分は塩酸メマンチンである。

【0037】

1つの実施態様において、メマンチンは、約12時間後に活性成分の少なくとも約70~80%が溶出する12時間製剤として製剤化される。前記活性成分は、約1重量/重量%~約20重量/重量%、好ましくは約1.6重量/重量%~約20重量/重量%、最も好ましくは約2.5重量/重量%~約20重量/重量%の範囲の量で存在する。好ましい実施態様において、前記活性成分は錠剤あたり約10 mg~約80 mgの量で存在する。

【0038】

20

他の実施態様において、メマンチンは、約6時間後に活性成分の少なくとも約70~80%が溶出する6時間製剤として製剤化される。前記活性成分は、約1重量/重量%~約35重量/重量%、好ましくは約1.6重量/重量%~約35重量/重量%、最も好ましくは約5重量/重量%~約35重量/重量%の範囲の量で存在する。別の好ましい実施態様において、前記活性成分は錠剤あたり約10 mg~約80 mgの量で存在する。

【0039】

所望の改変された放出速度を達成するために、放出が改変された剤形は、ポリマーコーティングまたはマトリックスとして製剤化される。1つの好ましい実施態様において、放出が改変された剤形はマトリックスとして製剤化される。

【0040】

30

マトリックスの親水性（侵食可能（erodable）または侵食不可能）または疎水性の性質に応じて、該マトリックスは、対象者が消化の状態にある間、胃液と接触した場合に、胃内での貯留の促進に十分な大きさまで膨潤する物質である。これらの拡散を基礎とするマトリックスに加えて、マトリックスは侵食可能形態であってもよい。前記の消化状態は、食物の摂取により誘導され、上部胃腸（GI）管の運動パターンにおける急速かつ顕著な変化とともに開始する。この変化は、胃が受ける収縮振幅が減少すること、および部分的に閉じた状態まで幽門の開口が減少することからなる。その結果、液体および微小粒子には部分的に開口している幽門を通過させ、これに対して、幽門より大きくて消化しにくい粒子は逆戻りさせて（retropelled）胃の中に保持させるという篩過程となる。すなわち、生体液がマトリックスを通り抜けて移動して活性成分を溶出し、同時に放出速度を調節するマトリックスを通り抜ける拡散によって活性成分が放出される。従って、本発明のこれらの実施態様における制御放出マトリックスは、逆戻りして胃に保持されるのに十分な大きさに膨潤できるものとして選択され、これにより薬剤の放出の延長は腸よりもむしろ胃において起こる。胃内での滞留時間を延長させる大きさに膨潤する経口用剤形は、米国特許第5,007,790号明細書、第5,582,837号明細書および第5,972,389号明細書並びに国際出願（PCT）第98/55107号パンフレットおよび第96/26718号パンフレットに開示されている。この段落で引用した各文献は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。

40

【0041】

親水性マトリックスを含む組成物においては、該マトリックスは不溶性の親水性ポリマ

50

ーからなる。このポリマーは、セルロースエステル、カルボキシビニルエステルまたはアクリルエステルもしくはメタクリルエステルから選択される。生体液と接触することで、該マトリックスは水和そして膨潤して、ポリマーの網状構造を形成し、それを通してポリマーが可溶性活性物質を拡散させる。さらに、脂質、特にグリセリルエステルを、マトリックスの膨潤および拡散速度を調節しまたは減少させるために添加することができる。

#### 【0042】

しかし、本発明においては、マトリックスの拡散を調節するための脂質は不要である。むしろ、本発明の組成物は、錠剤の厚みにより部分的に制御される通常の胃内拡散速度で作用する。さらに、脂質を有する組成物は、多数のアジュバント、多くの場合は高価なアジュバントを高濃度で含み、これにより組成物のコストが大きく増加する。さらに、前記の組成物は、ポリマー、活性成分および種々のアジュバントで形成される混合物の造粒およびそれに続く圧縮により得られる。これらの技術は、多くの場合に有機溶剤の使用を必要とし、そして、それらは大気中に分散するのを防ぐためにその後回収されなければならない。さらに、微量の毒性溶剤が最終生成物に残る可能性があり、これらの定量化が必要となる。

#### 【0043】

通常、膨潤が可能なマトリックスは、水で膨潤が可能なポリマーである結合剤を含み、そして、適当なポリマーは、非毒性であり、水吸収において寸法が制限されずに膨潤し、薬剤を時間をかけて徐々に放出するポリマーである。この記載に合致するポリマーの例には、以下：

ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、および微晶性セルロース多糖類およびそれらの誘導体、ポリアルキレンオキシド、ポリエチレングリコール、キトサン、ポリ(ビニルアルコール)、キサンタンガム、無水マレイン酸コポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、でんぷんおよびでんぷんベースのポリマー、マルトデキストリン、ポリ(2-エチル-オキサゾリン)、ポリ(エチレンイミン)、ポリウレタンヒドロゲル、架橋ポリアクリル酸およびそれらの誘導体を含むがこれらに限定されないセルロースポリマー類およびそれらの誘導体、が含まれるがこれらに限定はされない。

#### 【0044】

さらなる例は、上述のポリマーのコポリマー類であり、ブロックコポリマーおよびグラフトポリマーを含む。コポリマー類の具体的な例は、PLURONIC<sup>(R)</sup>およびTECTONIC<sup>(R)</sup>であり、これらはBASF社(化学部門、ワイアンドット、ミシガン州、米国)から市販されているポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシドブロックコポリマーである。さらなる例は、「Super Slurper」として公知であり、イリノイ州コーン生産者協会(Illinois Corn Growers Association:ブルーミントン、イリノイ州、米国)から市販されている加水分解デンプン・ポリアクリロニトリルグラフトコポリマーである。

#### 【0045】

疎水性マトリックスを含む組成物においては、該マトリックスは非常に無害な天然由来の脂質マトリックス物質、例えばミツロウからなる。しかし、その組成物は、バッチ(batch)ごとに変化し、長期におけるその安定性はさほど満足できるものではない。上述のように、これらの組成物は、概して、各成分が高い割合で必要となる造粒(湿式または溶剤)およびその後の圧縮により得られる。

#### 【0046】

本発明において、特に好ましいポリマーは、ポリ(エチレンオキシド)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリ(エチレンオキシド)とヒドロキシプロピルメチルセルロースとの組み合わせである。最も好ましいのは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。12時間用の放出が改変された製剤において、ポリマーは、約50重量/重量%~約80重量/重量%、好ましくは約68重量/重量%~約77重量/重量%の量で存在する。6時間用の放出が改変された製剤において、ポリマーは、約20重量/重量%~約70重量/重量%、好ま

しくは約54重量/重量%～約65重量/重量%の量で存在する。

【0047】

即時放出と比較した場合の最高血漿中濃度到達時間の値( $T_{max}$ )の延長は、インビトロでの薬剤の溶出放出速度に対応している。インビトロでの薬剤の溶出放出速度は、マトリックスの組成に依存する。異なるセルロース系マトリックスを使用することによって、インビトロでの放出速度(約70%～約80%を超える薬剤溶出)を約4時間～24時間、好ましくは約6時間～約12時間のうちのいずれかに操作することができる。前記の製剤は、約4時間～約24時間、好ましくは約10時間～約20時間の範囲の最高血漿中濃度到達時間(平均 $T_{max}$ )、および、使用環境へ入ってから約6～約12時間において約70%～約80%を超えるインビトロ放出速度を有する。好ましくは、前記製剤は、約2～約6時間において約30%～約60%の放出速度を有する。より好ましくは、前記製剤は、使用環境へ入った後最初の1時間以内に約10%～約50%の放出速度を有し、その後持続放出され、より好ましくは前記製剤は、最初の1時間以内に約10%～約35%の放出速度を有する。放出を改変する製剤化による薬剤はすべて、例えば、使用環境へ入った後最初の1時間以内の約15～約30分では80%を超えないように、メマンチンをすぐには放出しない。これは過量放出(dose dumping)を防ぐために重要である。

10

【0048】

本発明における錠剤は、慣用の混合、粉碎、および本技術分野において公知の錠剤化技術により製造することができる。前記の放出が改変された錠剤は例えば、回転式打錠機に適合したパンチおよびダイによる直接圧縮、噴出(ejection)または圧縮成型、造粒に続く圧縮、またはペーストの形成およびペーストの型への押し出しまたは押し出し物の短い長さへの切断によって製造することができる。好ましくは、錠剤の製造に使用される方法は、混合物の直接圧縮である。この方法は、安価な装置を必要とする少数の単位操作のみを伴うので、経済的にも好ましい。通常、直接混合は難しい工程であり、混合物の分離、圧縮性の低下および含量均一性の低下といったような問題が生じる。しかしながら、本発明に記載される製剤はこのような問題を示さない。

20

【0049】

本発明においては、微晶性セルロース、リン酸二カルシウム、ラクトース、セルロースの誘導体、でんぷん、その他のリン酸カルシウム、水和した糖アルコール(すなわち、ソルビトール、マンニトール)、ポリビニルピロリドンおよびコリドンを含むがこれらに限定されない1種またはそれ以上の増量剤を使用することができる。好ましくは、溶出パターンを改変するために、微晶性セルロース、リン酸二カルシウムおよびラクトースのような増量剤が使用される。ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはエチルセルロースをマトリックス材料として使用した場合には、目標とする改変された放出速度よりも、溶出速度をさらに遅くすることができる。この徐放は、疎水性マトリックス錠剤がポリマー侵食(polymer erosion)のメカニズムにより薬剤を放出するからである。疎水性マトリックスからの侵食が非常に遅いため、易溶性の活性成分の溶出速度もまた遅くなる。増量剤もまた、粉体流動性およびメマンチンHCl錠剤の圧縮性の改善に有用な重要な成分である。

30

【0050】

1つの実施態様において、前記剤形は、増量剤として微晶性セルロースを約5重量/重量%～約80重量/重量%、より好ましくは約5重量/重量%～約71重量/重量%、最も好ましくは約7重量/重量%～約40重量/重量%の量で含む。

40

【0051】

もう1つの実施態様において、前記剤形は、多くの増量剤の1種として、または唯一の増量剤としてリン酸二カルシウム二水和物を約5重量/重量%～約80重量/重量%、より好ましくは約5重量/重量%～約71重量/重量%、最も好ましくは約7重量/重量%～約40重量/重量%の量で含む。特定の実施態様において、前記剤形はラクトースを含まない。

【0052】

さらにもう1つの実施態様において、前記剤形は、増量剤としてラクトース一水和物を

50

含む。12時間放出製剤においては、ラクトース水和物が約5重量/重量%～約50重量/重量%、好ましくは約5重量/重量%～約25重量/重量%、最も好ましくは約6.9重量/重量%～約15重量/重量%の範囲の量で存在する。6時間放出製剤においては、ラクトース水和物が約5重量/重量%～約75重量/重量%、好ましくは約5重量/重量%～約50重量/重量%、最も好ましくは約7重量/重量%～約24重量/重量%の範囲の量で存在する。

#### 【0053】

錠剤を直接圧縮により製造する場合には、潤滑剤の添加が有用であり、これは紛体流動性の促進、および圧力を軽減した場合の「キャッピング」（一部の錠剤の割れ）の防止または減少のために重要な場合がある。有用な潤滑材には、ステアリン酸マグネシウム、および水素化植物油（好ましくは、ステアリン酸およびパルミチン酸の水素化および精製トリグレセリド）が含まれる。好ましい実施態様において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。12時間放出製剤においては、ステアリン酸マグネシウムが約0.8重量/重量%～約1.2重量/重量%、好ましくは約0.9重量/重量%～約1.1重量/重量%の範囲の量で存在する。6時間放出製剤においては、ステアリン酸マグネシウムが約0.4重量/重量%～約0.6重量/重量%の範囲の量、好ましくは約0.5重量/重量%で存在する。錠剤硬度、紛体流動性および錠剤摩損度を高めるために、およびダイ壁面（die wall）への付着を減少させるために、追加的な賦形剤を添加することができる。

#### 【0054】

本発明においては、放出が改変された医薬調合物は、ヒトまたは動物の対象者に対するメマンチンまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはHCl塩の1日に1回の投与に供される。本発明のメマンチン製剤は、限定はされないがアルツハイマー病、パーキンソン病、AIDS痴呆（米国特許第5,506,231号明細書、および「Parsons et al., Neuropharmacology 1999 Jun;38(6):735-67」参照）、神経因性疼痛（米国特許第5,334,618号明細書）、脳虚血（米国特許5,061,703号明細書）、てんかん、緑内障、肝性脳障害、多発性硬化症、脳卒中、うつ病（米国特許第6,479,553号明細書）、遅発性ジスキネジー、マラリア、ボルナウイルス、C型肝炎（米国特許第6,034,134号明細書および米国特許第6,071,966号明細書）を含むCNS疾患の治療に適している。その治療にメマンチンが適しているさらなる病状が米国特許第5,614,560号明細書および米国特許第6,444,702号明細書に開示されている。特に興味深い点は、連続性の鎮痛を提供できることである。従って、本発明はさらに、ヒトまたは動物の対象者におけるCNS障害の治療的または予防的処置方法を提供し、この方法は、本発明による組成物の前記対象者への投与を含む。

#### 【0055】

本発明の目的において、「持続放出または改変された放出」は、治療的に活性な物質の放出が長時間にわたって起こり、それによって「即時放出」と比較して最大血漿中濃度（ $C_{max}$ ）の低下および $T_{max}$ の延長が生じることを意味する。錠剤のコアに含まれる特に治療的に有効な物質に関する、上述の「溶出要件（dissolution requirements）」および「崩壊要件（disintegration requirements）」については、USP XXIV中で特定される装置および試験を用いて行われ、参照することにより本明細書に組み込まれるUSP XXIVの特定の公式モノグラフ（Official Monographs）（U.S. Pharmacopoeia and National Formulary, USP XXIV / NF 19, Chapter 1088, pages 2051-2056, 2000）に従って行われる。

#### 【0056】

「治療的有效量」は、状態、障害または病気の治療のために哺乳類に投与した場合に前記治療に効果を奏するのに十分な化合物の量を意味する。この「治療的有效量」は、化合物、疾患およびその重篤度、治療される哺乳類の年齢、体重、体調、応答性によって変化する。本発明の1つの実施態様においては、メマンチンの治療的有效量は、アルツハイマー病またはパーキンソン病を含むCNS障害を治療するために有効な量である。もう1つの実施態様において、治療的有效量は、神経因性疼痛、または内臓過敏症（visceral hypersensitivity）のようなその他の疼痛状態を治療するために有効な量である。その他の用途には、痴呆およびうつ病の治療が含まれるが、これらに限定はされない。薬理的作用に関する薬剤の有効量および錠剤の力価は、疾患自体に依存し、例えばアルツハイマー病に

においては、患者は最初に5 mgの用量で与えられ、用量は10 mgを1日に2回にまで漸進的に増加する。臨床試験において評価された追加用量には、40 mg/日が含まれる。

【0057】

「薬学的に許容される」という語句は、動物またはヒトにおけるインビボでの使用に関して生物学的にまたは薬理的に適合できることを意味し、好ましくは、連邦政府または州政府の、または米国薬局方もしくはその他の一般的に認知される薬局方において記載される監督機関により、動物、特にヒトにおいて使用が承認されていることを意味する。

【0058】

本明細書において使用される場合には、「治療」という語句は、対象者における、例えば疼痛、アルツハイマー病、血管性痴呆またはパーキンソン病を含む疾患の少なくとも1種の症状を軽減または緩和することを意味するために使用される。「治療」という語句は、一定の刺激（例えば、圧力、組織の損傷、低温等）に応答する対象者の、疾患の発現の程度および/または期間を軽減または緩和することを意味する。例えば、痴呆に関連する場合には、「治療」という語句は、認識機能障害（例えば、記憶および/または見当識の障害）または全体的な機能（日常生活の活動（ADL））の障害を軽減または緩和すること、および/またはADLにおける漸進的な悪化（progressive deterioration）または認識機能障害を遅くするまたは抑制することを意味する。本発明の意味において、「治療」という語句はまた、開始（すなわち、疾患の臨床症状に先立つ期間）を停止、遅延させること、および/または疾患の進行または悪化のリスクを減少させることも示す。「保護」という語句は、本明細書においては、必要に応じての、対象者における疾患の進行または継続期間または悪化の予防、遅延または治療、またはそれら全てを示すために使用される。本発明の意味においては、痴呆は、限定はされないがアルツハイマー病（AD）、ダウン症候群および脳血管性痴呆（VaD）のような神経変性障害を含むCNS障害と関連する。

【0059】

「約」または「およそ」という語句は、通常の技術のうちの1つにより測定した場合に、特定の値に関して許容できる誤差範囲内にあることを意味し、これは、前記の値がどのように測定または決定されるか、すなわち、測定系の限界にある程度依存するものである。例えば、「約」は、当該技術分野における慣例に応じて1以内または1より大きい標準偏差を意味することができる。あるいは、組成物に関しての「約」は、20%までの、好ましくは10%までの、さらに好ましくは5%までの範囲を足すことまたは引くことを意味することができる。あるいは、特に生物学的な系または工程に関しては、前記の語句は、値と同一の桁以内、好ましくは値の5倍以内、およびさらに好ましくは2倍以内を意味することができる。特定の値が本出願および特許請求の範囲に記載される場合には、特に明記しない限り、「約」という語句は、特定の値に関して許容できる誤差範囲内であることを意味する。例えば、時間の期間、例えば時間（hours）を示す場合には、このような値（ $\pm 20\%$ ）がより適切である。従って、6時間は、通常の6時間と同様に、例えば4.8時間、5.5時間、6.5時間、7.2時間であってもよい。

【0060】

本明細書において使用される場合に、「類似性因子（similarity factor）」または「f2因子（f2 factor）」という語句は、2つの異なる生成物の溶出プロファイルと比較する1つの方法を表す（参照することにより本明細書に組み込まれる「Multisource Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to establish Interchangeability, Quality Assurance and Safety: Medicines, Essential Drugs and Medicines Policy, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland, pages 11-12, 2004」）。このモデル独立的（model-independent）な数学的手法は、2つの製品：試験物および参照物の溶出プロファイル（または2つの力価、または同一の製造者からの承認前および承認後製品）を比較する。試験は、同一の試験条件下での実施が推奨される。両者のプロファイルにおける溶出時間点は同一であるべきであり、例えば、即時放出製品においては、例えば10、15、30、45、60分であり、持続放出製品においては、例えば1、2、3、5および8時間である。参照製品が85%溶出した後は、1つの時間点のみを検討するべきである

。50以上（50～100）のf2値は、2つの曲線の同一性または等価性、そしてそれ故に2つの製品の能力（performance）の同一性または等価性を保証するものである。類似性因子f2は、以下：

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

の式を用いて算出され、式中、RtおよびTtは、それぞれ、比較（参照）および（試験）製品の選択された各時間点nでの溶出した薬剤の累積率である。非常に溶出が急速、すなわち、15分未満で85%を超える製品に関しては、プロファイルの比較は不要である。力価が、活性部分を含むビーズの数において異なる持続放出ビーズカプセル剤に関しては、1つの推奨される試験条件下での溶出プロファイルの比較（f2>50）でバイオウエーバー（biowaivers）には十分である。バイオウエーバーとは、従来品と比較した新規製剤の生物学的同等性試験に関する要件の監督機関による免除である。本発明におけるような持続放出錠剤においては、製剤が同一の剤形であるが異なる力価にある場合、その活性および不活性成分が比較的類似しており、同一の薬剤放出メカニズムを有するので、推奨される試験方法により、3つの異なるpHの緩衝液（pH 1.2～7.5）において類似の溶出プロファイル（f2>50）を示す場合には、より低い力価にバイオウエーバーが認められる。

10

#### 【0061】

本明細書において使用される場合に、「溶出安定性」という語句は、種々の温度および湿度条件での異なる保管期間において得られる溶出プロファイルが類似すること（初期と比較して50より大きい類似性因子）を表す。

20

#### 【0062】

「実質的に同一の溶出安定性」という語句は、参照の溶出プロファイルと比較した場合に、類似性因子f2が50よりも大きいことを意味する。

#### 【0063】

「使用環境へ入る」という語句は、本発明の製剤が、それを投与される患者の胃液へ、または胃液を擬態した流動体へ接触することを意味する。

#### 【実施例】

#### 【0064】

本発明を以下の実施例を参照することによりさらに説明するが、この実施例は本発明を例証するものであり、本発明を限定するものではない。

30

#### 【0065】

<実施例1：メマンチンHClの放出が改変された錠剤の製造>

本実施例は、7、10、20、28、40 mgおよび80 mgの用量の、塩酸メマンチンの放出が改変された錠剤を製造する工程を記載する。

#### 【0066】

以下の表は、活性成分、ポリマーマトリックス、およびその他の賦形剤を含む、放出が改変された錠剤の例示的な構成を示す。

#### 【0067】

【表 1】

12 時間製剤	錠剤あたりの mg				重量/重量%			
力価:	10mg	20mg	40mg	80mg	10mg	20mg	40mg	80mg
塩酸メマンチン	10	20	40	80	2.5%	5.0%	10.0%	18.1%
HPMC (Synchron KF)	306	306	306	306	76.5%	76.5%	76.5%	69.6%
ラクトース	60	50	30	30	15.0%	12.5%	7.5%	6.9%
ヒュームドシリカ (Fumed Silica) (Cab-O-Sil)	4	4	4	4	1.0%	1.0%	1.0%	0.9%
タルク	16	16	16	16	4.0%	4.0%	4.0%	3.6%
ステアリン酸マグネシウム	4	4	4	4	1.0%	1.0%	1.0%	0.9%
全体	400	400	400	440	100.0%	100%	100.0%	100.0%
6 時間製剤	錠剤あたりの mg				重量/重量%			
力価:	10mg	20mg	40mg	80mg	10mg	20mg	40mg	80g
塩酸メマンチン	10	20	40	80	5.0%	10.0%	20.0%	33.3%
HPMC (Synchron KF)	130	130	130	130	65.0%	65.0%	65.0%	54.2%
ラクトース	48	38	18	18	24.0%	19.0%	9.0%	7.5%
ヒュームドシリカ (Cab-O-Sil)	2	2	2	2	1.0%	1.0%	1.0%	0.8%
タルク	9	9	9	9	4.5%	4.5%	4.5%	3.8%
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1	0.5%	0.5%	0.5%	0.4%
全体	200	200	200	240	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

## 【0068】

以下の表は、活性成分、ポリマーマトリックスおよび微晶性セルロースおよび / またはリン酸ニカルシウム増量剤を含む放出が改変された錠剤の組成を例証する。

## 【0069】

【表 2】

6 時間製剤	錠剤あたりの mg				重量/重量%			
力価:	7mg	28mg	7mg	28mg	7mg	28mg	7mg	28mg
塩酸メマンチン	7	28	7	28	3.2	12.7	3.2	12.7
HPMC (Synchron KF)	130	130	130	130	59.1	59.1	59.1	59.1
微晶性セルロース	71	50	0	0	32.3	22.7	0.0	0.0
リン酸ニカルシウム	0	0	71	50	0.0	0.0	32.3	22.7
ヒュームドシリカ (Cab-O-Sil)	2	2	2	2	0.9	0.9	0.9	0.9
タルク	9	9	9	9	4.1	4.1	4.1	4.1
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1	0.5	0.5	0.5	0.5
全体	220	220	220	220	100.0	100.0	100.0	100.0

## 【0070】

各錠剤の試験用バッチ (Test batches) は、以下に説明するような工程により製造した。

## 【0071】



## (錠剤化のための混合物の調製)

メマンチンHCl、HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース、シンクロン経口用キャリアービヒクル (Synchron oral carrier vehicle)、タイプKF)、ラクトース水和物、NFおよびコロイド状二酸化ケイ素、NF、(Cab-O-Sil<sup>(R)</sup>)をV-ブレンダーにおいて10分間混合する。タルク (抗付着作用成分) を前記混合物に添加し、5分間混合する。最後に、ステアリン酸マグネシウムを前記混合物に添加し、5分間混合する。該混合物を、内側が二重のポリエチレンバッグの裏地で覆われた容器に送り出し、「圧縮用最終混合物」とする。

## 【0072】

## (錠剤の圧縮)

前記の混合物を回転式錠剤機を用いて圧縮する。12時間溶出錠剤の錠剤形状は円形であり、目的とする平均錠剤重量は約400 mgである。該錠剤の直径は0.4375インチである。6時間溶出錠剤の錠剤形状は円形であり、目的とする平均錠剤重量は約200 mgである。該錠剤の直径は0.3125インチである。

## 【0073】

圧縮の間は、以下：錠剤重量、錠剤硬度、および錠剤の厚み、の調整を定期的に行った。さらに、6時間放出製剤に関する10 mg、20 mgおよび40 mg錠剤、および12時間放出製剤に関する20 mgに関して、溶出試験を実施した。溶出試験では、異なる硬度の錠剤について、USP装置IIを用いて、900 mlのpH 1.2緩衝液を用いて試験を行った (U.S. Pharmacopoeia and National Formulary, USP XXIV / NF 19, Chapter 711, pages 1941-1943, 2000) 。データを以下の表3に示す。

## 【0074】

【表3】

時間 (hrs)	6時間放出			12時間放出
	10 mg	20 mg	40 mg	20 mg
硬度	7.2-8.5 kp	7.3-8.4 kp	7.2-8.3 kp	7.8-11.0 kp
0	0	0	0	0
1	32	32	28	19
2.5	54	52	49	35
4	69	68	64	47
6	83	81	78	58
8	91	91	89	67
12	98	98	99	81

## 【0075】

力価10、20および40 mgのメマンチンHCl錠剤のスケールアップを行った。これらのパッチは、HDPE瓶における40C/75%RHで乾燥剤なしで保管した後、2ヶ月および6ヶ月後でも優れた安定性を示した。溶出の結果に関する図1および2を見ると、全ての錠剤が、ベースライン値において、またはベースライン値付近で満足のいく挙動を示す。さらに、20 mg錠剤について、6時間および12時間放出製剤の溶出安定性の試験を行った。40C/75%RHにおける6ヶ月までの、前記パッチ (01074H 6時間および01075H 12時間) に関する溶出プロファイルを図3および4に示す。7 mgおよび28 mgの用量に関して3つの異なる増量剤 (ラクトース水和物、リン酸ニカルシウムおよび微晶性セルロース) を用いて製造した、放出が改変されたメマンチン錠剤の溶出プロファイルを図10に示す。

## 【0076】

### < 実施例2：メマンチンの薬剤動態試験 >

本実施例は、放出が改変されたメマンチン錠剤と比較した場合の、即時放出メマンチン錠剤のバイオアベイラビリティを示す。

#### 【0077】

##### (材料および方法)

本実施例において設定した試験は、18～35歳の範囲の年齢の24人の若い健常者における単一施設の非盲検試験であった。被験者は、完全な病歴、バイタルサインでの健康診断、12誘導ECG、臨床検査評価であって、CBC(分画を含む)、臨床化学、尿検査、RPR/VDRL、抗HIV 1および2試験、乱用薬剤スクリーニング(drugs of abuse screen)(アルコールおよびニコチンを含む)、抗HCVおよびHbsAgからなる前記臨床検査評価からなる選別評価を受けた。女性の被験者には、選別において行われる -hCG血清妊娠試験、および1日目における尿妊娠試験を行った。

10

#### 【0078】

試験対象患者基準には、インフォームドコンセント、通常健康診断、18～35歳の健康な大人であること、非喫煙者であること、身長に対する標準体重が15%以内であること、および動悸による1分あたり50拍未満の座位の脈拍数、およびECGにより記録した場合に1分あたり50拍未満の心拍数であることが含まれた。試験除外基準には、メマンチンまたはその他のNMDAアンタゴニストに対する過敏性、臨床的に重大な疾患、選別時での180 mmHgを超えるまたは100 mmHg未満の座位の収縮期血圧または100 mmHgを超えるまたは60 mmHg未満の座位の拡張期血圧、重大なECG異常、アルコールまたは物質乱用歴、乱用薬剤に対する試験での陽性、試験前48時間以内のカフェインまたは72時間以内のアルコールの消費、試験の30日以内の他の臨床試験への参加、メマンチンに伴う臨床症状、併用薬、または女性における授乳が含まれた。

20

#### 【0079】

即時放出メマンチンHClの10 mg錠剤(30分溶出、治療A)、放出が改変されたメマンチンHClの20 mg錠剤(製剤I、6時間溶出、治療B)、および第二の放出が改変されたメマンチンHClの20 mg錠剤(製剤II、12時間溶出、治療C)を含む3種の治療計画を実施した。被験者は、治療順序のランダム化に基づき、21日のウォッシュアウト期間により隔てられるクロスオーバー法において、試験1、22および43日目に3種の治療を受けた。即時放出治療は、1日に2回、1日の間に0800および1200時に投与された。改変された放出による治療は、1日に1回、0800時に投与された。製剤Aについては、本願と同時に意願され同時に継続している意願(Attorney Docket no. 03269/100M544-US1)に詳細が論じられている。

30

#### 【0080】

被験者は、-1、21および42日目のおよそ1900時に禁煙環境に入れられた。各被験者は、全部で6泊滞在した(-1、1、21、22、42および43日目)。被験者は食事および流動体に関して管理下に置かれ、そして、同時となる薬剤治療は受けなかった。

#### 【0081】

バイタルサインおよび有害事象を試験の経過中全体にわたって記録した。メマンチンを測定するための血液サンプルを、試験経過中に、試験の1、22および43日目における0800時の薬剤投与後、以下の時間:0.0時間(投薬前)、投薬後、最初の12時間における毎時、14、24、36、48、72、96、144、192、240、288および336時間で、各被験者から得た。多数の血液サンプルを、メマンチン濃度の測定のための薬剤動態解析に付した。

40

#### 【0082】

1、22および43日目における投与後の各サンプルにつき約5 mLの血液を回収した。血液サンプルは遠心分離を行い、各サンプルの血漿を回収した。サンプルをその後、イソプロピルアルコール/ドライアイス浴において急速冷凍し、-70℃冷凍庫において保存した。

#### 【0083】

##### (生物学的解析方法)

血漿中メマンチン濃度を測定するために使用される生物学的解析方法に関して、該解析方法の正確度、線形性、再現性、および精度を確認するために評価を行った。LC/MS/MS

50

(液体クロマトグラフィー/マスマススペクトル/タンデムマスマススペクトル)法をヒト血漿におけるメマンチンの測定のために開発した。10 ng の $[^2\text{H}_6]$ メマンチン内部標準および0.5 Mの炭酸ナトリウム緩衝液を、標準とする血漿およびサンプルに添加した後、化合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を単離し、サンプル濃縮機 (Savant社製) 中、減圧下で室温において乾燥した。乾燥残渣を移動相中での再構成の後に解析した。再構成サンプルの成分をZorbax SB-C8カラム (150 x 4.6 mm、3.5  $\mu\text{m}$ ) で分離し、大気圧化学イオン化 (APCI) により選択反応モニタリング (SRM) 正イオンモードで検出した。それぞれ、メマンチンおよびその内部標準をモニターするために、SRMは、 $m/z$  180 163および $m/z$  186 169のプレカーサー 正プロダクトイオンを使用した。メマンチンおよび $[^2\text{H}_6]$ メマンチンのプロトン化分子イオンがSRMモードのプレカーサーイオンである。メマンチンプロダクトイオンのその内部標準に対するピークの高さの比をレスポンス (response) として定量化に使用した。方法の検証における標準血漿は $\pm 8.2\%$ 偏差以内の正確度を示し、精度は7.6% CVを超えなかった。血漿品質用対照 (plasma quality controls) 中のメマンチンの測定に関する正確度は $\pm 8.8\%$ 偏差以内であり、精度は9.8% CVを超えなかった。該方法の定量化の下限は0.5 ng/mLであった。

10

【0084】

(薬剤動態解析)

薬剤動態パラメーターはWinNonlin (バージョン3.3、Pharsight社、マウンテンビュー、カリフォルニア州) を用いて算出した。以下のパラメーターは、単回投与後のメマンチンの血漿中濃度から測定した: 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-24}$  および  $\text{AUC}_{0-\infty}$ )、最大血漿中濃度 ( $C_{\max}$ )、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{\max}$ )、消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) および平均滞留時間 (MRT)。メマンチンにおける最大血漿中濃度 ( $C_{\max}$ ) および最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{\max}$ ) を測定結果により決定した。

20

【0085】

血漿中における終末の減少 (terminal decline) を表す1次速度定数  $\lambda_z$  を、メマンチンの平均血漿中濃度 - 時間曲線における終末の線形相 (terminal linear phase) の対数 - 線形回帰を用いてWinNonlin (バージョン3.3) により算出した。

【0086】

最終消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) の推定値を式1:

30

【0087】

【数1】

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_z} \quad \text{式1}$$

を用いて時間 (hours) として計算した。

【0088】

時間  $t$  ( $\text{AUC}_{0-t}$ ) または24時間 ( $\text{AUC}_{0-24}$ ) における最終の測定可能濃度までの、血漿中濃度 - 時間曲線下面積を、線形台形公式 (linear trapezoidal rule: 式2) を用いる数値積分により算出した。

40

【0089】

【数2】

$$\text{AUC}_{0-t} = \sum_{i=2}^n 0.5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad \text{式2}$$

【0090】

(式中、 $C_i$  は対応するサンプリング時間点  $t_i$  での血漿中濃度である。)

50

メマンチンの時間無限大までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) を、以下 (式3)

【 0 0 9 1 】

【 数 3 】

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{\lambda_z} \quad \text{式3}$$

(式中、 $C_{last}$  は、濃度 - 時間プロファイルにおける最終の測定可能濃度である。) を用いて計算した。

10

【 0 0 9 2 】

MRTを、以下 (式4) :

【 0 0 9 3 】

【 数 4 】

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC_{0-\infty}} \quad \text{式4}$$

(式中、AUMCは1次モーメント曲線下面積である。) を用いて計算した。

20

【 0 0 9 4 】

メマンチン薬剤動態パラメーター  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$  および MRTに関する記述統計学の手法を、試験を完了した被験者に対して用いた。治療間の比較を、3群間のクロスオーバーデザイン (3-way crossover design) に適したANOVAを用いて行った。

【 0 0 9 5 】

< 結果 >

(有害事象)

重篤な有害事象は報告されなかった。23人の被験者のうち19人 (82.6%) により、治療A、BおよびCの実施の結果として治療中に発生した有害事象が全体で42件報告された。いずれの治療でも観察された有害事象の数に有意な差はなかった。合計で14、12および16件の有害事象が、それぞれ、治療A、BおよびCの後に観察された。最も一般的な有害事象 (すなわち、3人以上の被験者において発生した) は、頭痛、めまい、鼓腸および感染であった。

30

【 0 0 9 6 】

(薬剤動態の結果)

メマンチンの平均血漿中濃度を図5 (均等目盛) および図6 (片対数目盛) に示す。図7は、投与後最初の24時間の間におけるメマンチンの平均血漿中濃度を示す。ピークのメマンチン濃度は、IR製剤の投与 (治療A) 後に最も高く、MR製剤II (治療C) の投与後に最も低かった。

40

【 0 0 9 7 】

治療A、BおよびCの後のメマンチンの平均 ( $\pm$  SD) 薬剤動態パラメーターを以下に示す。

【 0 0 9 8 】

【表 4】

パラメーター	治療 A IR 製剤 I (n = 20)	治療 B MR 製剤 I (n = 20)	治療 C MR 製剤 II (n = 20)
$C_{max}$ (ng/mL)	24.92 ± 4.82	20.37 ± 3.83	17.48 ± 4.60
$T_{max}$ (h)	8.2 ± 2.0	12.1 ± 2.1	19.3 ± 7.3
$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	435.7 ± 87.0	367.2 ± 66.8	303.3 ± 78.2
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	1898.2 ± 453.0	1755.7 ± 468.9	1653.8 ± 589.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1969.0 ± 455.8	1828.0 ± 489.9	1730.1 ± 609.4
$T_{1/2}$ (h)	57.4 ± 14.2	59.6 ± 15.4	59.1 ± 15.5
MRT (h)	83.9 ± 17.8	87.4 ± 19.4	89.0 ± 20.2

10

【 0 0 9 9 】

メマンチンパラメーターの統計学的な比較を以下の表5に示す。

20

【 0 1 0 0 】

【表 5】

パラメーター	治療 B vs. 治療 A		治療 C vs. 治療 A	
	最小二乗平均比 (Least-Squares Means Ratio)	90%信頼区間	最小二乗平均比	90%信頼区間
$C_{max}$	81	76.65 – 85.75	70	65.93 – 73.77
$AUC_{0-24}$	84	80.23 – 87.79	69	66.00 – 72.22
$AUC_{0-t}$	91	83.90 – 99.10	84	77.15 – 91.14
$AUC_{0-\infty}$	92	84.29 – 99.04	85	78.06 – 91.73

30

【 0 1 0 1 】

40

放出が改変された錠剤からのメマンチンの吸収は、即時放出錠剤と比較して遅かった。メマンチンの吸収の速度および量は、即時放出製剤と比較した場合に、放出が改変された製剤の投与後では減少した。重要なことには、吸収速度 ( $T_{max}$ ) は、IR錠剤における8.2時間（すなわち、第二の錠剤の投与後約4時間）から、2つのMR製剤では12.1時間および19.3時間へと遅くなった。中速度放出 (moderate release) は吸収のゆっくりとした速度および量を有するが、中速度放出投与は優れた忍容性を示す。治療間での最終消失半減期 (terminal elimination half-life) での差異は観察されなかった。

【 0 1 0 2 】

治療B (MR製剤I) 対治療A (IR錠剤) に関する対数変換した  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-t}$  および  $AUC_{0-\infty}$  の比較において、90%信頼区間は、IR錠剤と比較した場合にMR製剤Iの平均  $C_{max}$

50

値では有意な減少を示したが、AUCパラメーター値に関しては有意な減少を示さなかった。治療C (MR製剤II) 対治療A (IR錠剤) に関する対数変換した $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-t}$ および $AUC_{0-}$ の比較において、90%信頼区間は、IR錠剤と比較した場合にMR製剤IIの平均 $C_{max}$ およびAUC値において有意な減少を示した。

【0103】

<考察>

今回の試験においては、4時間の休止時間により間隔を空けて2つの10 mg用量の即時放出錠剤として投与される、20 mgメマンチンの毎日1回の服用が、安全であり、よく許容されることが見出された。今回の試験では重度の有害事象は観察されなかった。

【0104】

メマンチンの吸収速度および量は、即時放出錠剤の投与後に最も高かった。 $C_{max}$ 値は即時放出錠剤 (治療A)、放出が改変された錠剤製剤I (治療B) および放出が改変された錠剤製剤II (治療C) に関して、それぞれ、平均24.92、20.37および17.48 ng/mLであった。 $AUC_{0-}$ 値は即時放出錠剤 (治療A)、放出が改変された錠剤製剤I (治療B) および放出が改変された錠剤製剤II (治療C) に関して、それぞれ、平均1969、1827および1730 ng × h/mLであった。治療A、BおよびCにおける平均 $T_{max}$ はそれぞれ8.2時間、12.1時間および19.3時間であった。

【0105】

治療B (MR製剤I) 対治療A (IR錠剤) に関する対数変換した $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-t}$ および $AUC_{0-}$ の比較において、90%信頼区間は、IR錠剤と比較した場合にMR製剤Iの平均 $C_{max}$ 値において有意な減少を示したが、AUCパラメーター値においては有意な減少を示さなかった。治療C (MR製剤II) 対治療A (IR錠剤) に関する対数変換した $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-t}$ および $AUC_{0-}$ の比較において、90%信頼区間は、IR錠剤と比較した場合にMR製剤IIの平均 $C_{max}$ およびAUC値において有意な減少を示した。

【0106】

異なる治療間でのメマンチンの最終消失半減期においては差異は観察されなかった。IRまたはMR製剤投与後の男性および女性の被験者間での平均消失半減期または重み調整後 (weight-adjusted) の平均 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ および $AUC_{0-}$ 値においては統計学的に有意な差は見られなかった。

【0107】

結果として、2種の放出が改変された製剤に関する $T_{max}$ の遅れは、即時放出錠剤と比較して遅い吸収速度を示すものであり、所望の放出特性が得られたことを示すものである。両製剤とも $T_{max}$ を遅らせ、従って許容できるものである。治療B (6時間製剤) は治療C (12時間製剤) よりも優れたバイオアベイラビリティを有した。

【0108】

<実施例3：放出が改変されたメマンチン (用量を比例させた) の溶出速度>

この実施例は、10 mg、20 mgおよび40 mgの塩酸メマンチンという用量が比例する6時間放出製剤の溶出速度が異なることを示す。

【0109】

以下の表は、一定の目的放出時間を有する特定の剤形のための、活性成分、ポリマーマトリックスおよびその他の賦形剤を含む、放出が改変された錠剤の構成を示す。

【0110】

表6

【0111】

10

20

30

40

【表 6】

バッチ#	REF PK バッチ	A	B	C
メマンチン HCl	20	10	20	40
Synchrhon KF	130	65	130	260
ラクトース一水和物	38	19	38	76
Cab-O-Sil <sup>(R)</sup>	2	1	2	4
タルク	9	4.5	9	18
ステアリン酸 Mg	1	0.5	1	2
全量	200	100	200	400
型寸法 (Tooling Dimension)	0.3125	0.2500	0.2500 X 0.5918	0.4900 X 0.7500
錠剤の厚さ (in)	0.1689	0.1371	0.1227	0.1280
錠剤の形状	円形	円形	楕円形	楕円形
計算上の面積/体積 (インチ <sup>-1</sup> )		31.56	31.56	31.56
得られた最大硬度	17.6	11.7	10.0	6.7

10

20

## 【0112】

(用量が比例する製剤の溶出)

40 mg製剤と比較した場合の10 mg製剤は、比例する溶出率を有さず、すなわち、40 mgは10 mgより遅い。体積に対する面積比は一定に維持されていることに注意されたい。侵食/拡散タイプのマトリックス系においては、同一の侵食および拡散流 (erosion and diffusional flux) を得るために、このパラメーターを一定に維持することが重要である。図8に示される用量相関性のデータは、多様な速度を示す。図8において、10 mg錠剤は円形状であり、20 mgおよび40 mg錠剤は楕円形状の錠剤である。所望の拡散特性を達成するためには、錠剤の形状が重要である。

30

## 【0113】

&lt; 実施例4：放出が改変されたメマンチン &gt;

本実施例は、代表的な塩酸メマンチンの6時間および12時間放出製剤を示す。

## 【0114】

全体で300～600 mgの充填重量 (fill weight) を有する40 mgの(6時間)製剤を製造した。薬剤動態試験に使用される「6時間」製剤の全重量は200 mgであった。前記の試験により錠剤製剤の流動性および圧縮特性を最適化した。一連のバッチを、種々の量の増量剤としてのラクトース一水和物を用いて製造し、その流動性および圧縮特性における影響を調べた。この一連のバッチの具体的な目的は以下のとおりである：

- ・ 粉体流動性および圧縮特性におけるラクトース一水和物レベルの影響を調べる (400mg、500 mgおよび600mgの錠剤重量)。
- ・ 溶出プロファイルにおけるラクトース量の増加の影響を調べる (400mg、500 mgおよび600mgの錠剤重量)。
- ・ 溶出プロファイルにおける錠剤形状の影響を調べる：円形および楕円形。

40

50

- ・製剤が、400 mgおよび600 mg錠剤重量においてラクトースが高いレベルにある場合に、用量に比例するかどうかを調べる。
- ・製品の能力における保管条件の影響を調べる。

【 0 1 1 5 】

以下の表は、6時間製剤を示す。

【 0 1 1 6 】

【表 7】

項目	A	B	C	D
メマンチン HCl	40	40	40	40
Synchron KF	130	130	130	130
ラクトース水和物	112	206	300	394
Cab-O-Sil <sup>(R)</sup>	3	4	5	6
タルク	13.5	18	22.5	27
ステアリン酸 Mg	1.5	2	2.5	3
全体	300	400	500	600

10

20

【 0 1 1 7 】

これらのロットをさらに分割した。再分割の理由は、以下の表に示す。

【 0 1 1 8 】



【表 8】

サブロット	形状	寸法	錠剤重量 (mg)	力価 (mg)	硬度 (kP)	実験の目的
A	円形	11/32"	300	40	10.6-12.8	
BA	円形	11/32"	400	40	9.5-15.9	低い充填重量での用量相関性の試験
BB	円形	11/32"	200	20	10.2-11.8	
BC	円形	5/16"	100	10	3.6-4.6	
BD	楕円形	0.296"x 0.57"	400	40	11.8-12.3	40 mg における錠剤形状の影響
CA	円形	7/16"	500	40	3.7-4.8	錠剤硬度の影響
CB	円形	7/16"	500	40	12.1-12.6	
CC	円形	7/16"	500	40	19.1-19.6	
DA	円形	7/16"	600	40	11.7-13.5	高い充填重量での用量相関性の試験
DB	円形	11/32"	300	20	11.0-12.8	
DC	円形	5/16"	150	10	8.2-9.7	

10

20

30

## 【0119】

圧縮用最終混合物の紛体特性の評価を行った。圧縮の際には、ホッパーを通る優れた紛体流動性が視覚的に観察された。以下の表は、紛体試験の結果を表す。

## 【0120】

【表 9】

ロット #	圧縮率	流動性指数 (Flowability Index)
A	12	57.5
B	10	58.0
C	10	62.0
D	15	59.0

10

## 【 0 1 2 1 】

上記の結果は、ラクトースレベルが112から394 mgまで（錠剤重量は300 mgから600 mgまで）増加しても紛体特性において有意な変化は見られないことを示している。すべての試験混合物において、流動および圧縮特性は良好である。

20

## 【 0 1 2 2 】

各サブロットに関する最終錠剤は良好な硬度および流動性の値を有した。

## 【 0 1 2 3 】

圧縮工程および溶出における異なるタイプのラクトースおよび最終重量の影響についても試験を行った。この製剤試験は、錠剤製剤の圧縮工程、流動性および圧縮特性を最適化するために実施した。一連のバッチを、種々の量のラクトース（無水物および一水和物の両グレード）を用いて製造した。以下の表は製剤の詳細を示す。

## 【 0 1 2 4 】

【表 1 0】

30

項目	A	B	C	D	E
メマンチン HCl	40	40	40	40	40
Synchron KF	130	130	130	130	130
ラクトース一水和物	18	65	112	—	—
ラクトース無水物	—	—	—	65	112
Cab-O-Sil	2	2.5	3	2.5	3
タルク	9	11.25	13.5	11.25	13.5
ステアリン酸 Mg	1	1.25	1.5	1.25	1.5
全重量 / 錠剤	200	250	300	250	300

40

## 【 0 1 2 5 】

全ての重量はmgを意味する。

## 【 0 1 2 6 】

無水物を用いた混合物とラクトース一水和物を用いた混合物との間で、圧縮性に有意な差は観察されなかった。溶出データを図9に示す。このデータにおいては、ラクトースの

50

一水和物および無水物形態に関する溶出プロファイル間において有意な差は示されない。ラクトース量の増加は、放出速度に影響を及ぼさない。これらの製剤に関して、放出速度はSynchron KFの量に依存すると結論付けられる。

【0127】

メマンチンHCl、Synchron KFおよびラクトースの流動および圧縮特性に関して、メマンチン自体は低い流動特性を有し、流動性指数が23.5であることが観察された。これは、この薬剤の針状粒子によるものである。ラクトース（両形態）の流動特性が優れていることが視覚的に観察された。顕微鏡による試験から、ラクトース一水和物粒子がより大きく、そして、形はより球状であることが確認された。無水物は不均一な形状のアグロメレート（agglomerates）を形成した。これらの結果に基づくと一水和物形態が好ましい。

10

【0128】

本発明は、本明細書に記載される特定の実施態様の範囲に限定されるものではない。そして、本明細書に記載された発明に加えて、発明の種々の改変が可能なことは、上記の記載および添付の図面から当業者には明らかである。これらの改変は、特許請求の範囲の範囲内に含まれ得るものである。

【0129】

さらに、全ての値がおおよそのものであり、これが説明のために示されるものであるということは理解されるだろう。

【0130】

特許、特許出願、刊行物、製品の記載およびプロトコールが本願を通して引用され、これらの開示事項は、全体として全ての目的に関して、参照することにより本明細書に組み込まれる。

20

【図面の簡単な説明】

【0131】

【図1】図1は、40 / 75%RHの保存条件で6ヶ月保存した後の、10、20および40 mgメマンチンHCl錠剤のスケールアップしたバッチに関する溶出率を示す。

【図2】図2は、40 / 75%RHの保存条件で6ヶ月保存した後の、10、20および40 mgメマンチンHCl錠剤のスケールアップしたバッチに関する溶出率を示す。

【図3】図3は、40 / 75%RH で6ヶ月までの、6時間放出製剤の溶出プロファイルの安定性を示す。

30

【図4】図4は、40 / 75%RH で6ヶ月までの、12時間放出製剤の溶出プロファイルの安定性を示す。

【図5】図5は、若い健康な男性および女性被験者における、4時間隔たって投与される2つの10 mg即時放出錠剤と比較した、20 mgの放出が改変された錠剤を投与した後のメマンチンの平均血漿中濃度を、時間（hours）に対して表す。

【図6】図6は、若い健康な男性および女性被験者における、本発明の20 mgの放出が改変された錠剤、および4時間隔たって投与される2つの10 mg即時放出錠剤の投与後のメマンチンの平均血漿中濃度を片対数目盛で表す。

【図7】図7は、若い健康な男性および女性被験者における、4時間隔たって投与される2つの10 mg即時放出製剤化錠剤と比較した、20 mgの放出が改変された錠剤を投与した後のメマンチンの平均血漿中濃度の24時間プロファイル（先端を切り出した）を表す。

40

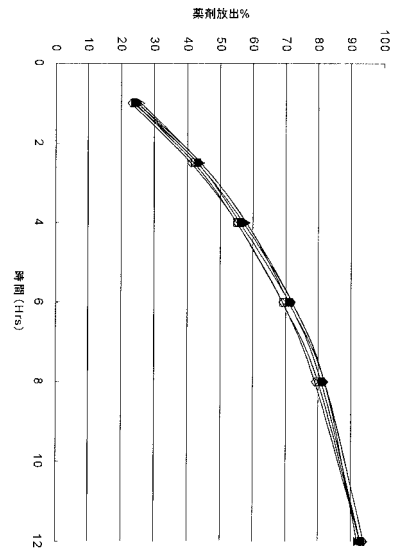
【図8】図8は、10 mg（Xのデータポイント）、20 mg（丸のデータポイント）および40 mg（ひし形のデータポイント）の放出が改変されたメマンチン錠剤に関しての、各時間（hours）における薬剤溶出の用量相関性を示す。

【図9】図9は、40 mgの放出が改変されたメマンチン錠剤においてラクトースの一水和物および無水物形態を用いた場合の溶出データを、時間（hours）とともに溶出した薬剤のパーセントとして示す。

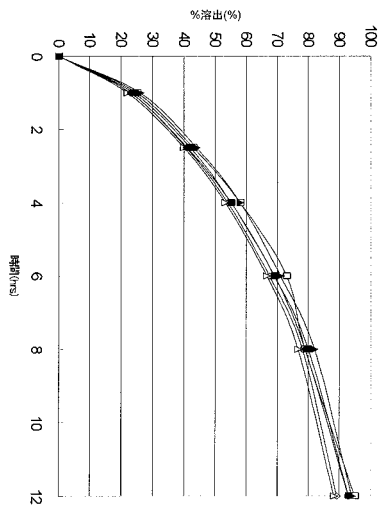
【図10】図10は、3つの異なる増量剤（ラクトース一水和物、リン酸二カルシウムおよび微晶性セルロース）を用いて7 mgおよび28 mgの用量に製造された、放出が改変されたメマンチン錠剤の溶出プロファイルを示す。

50

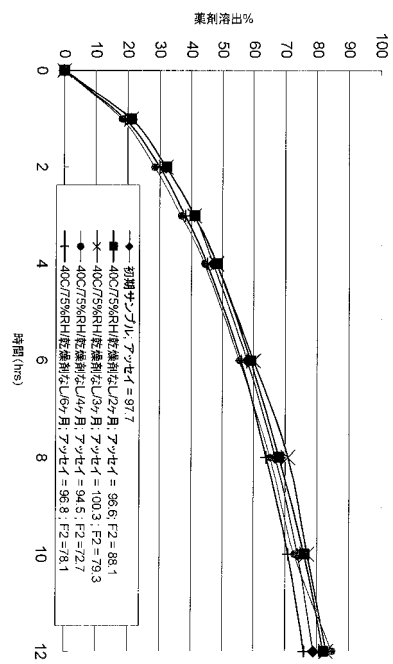
【図 2】



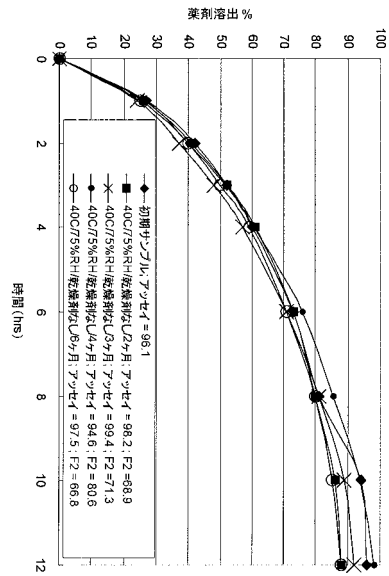
【図 1】



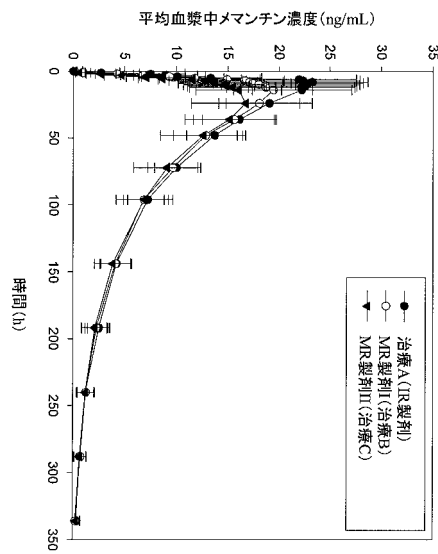
【図 4】



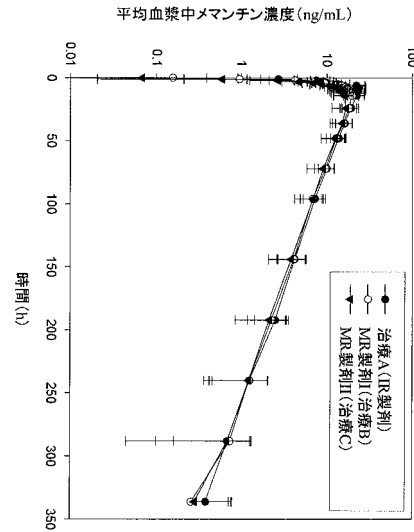
【図 3】



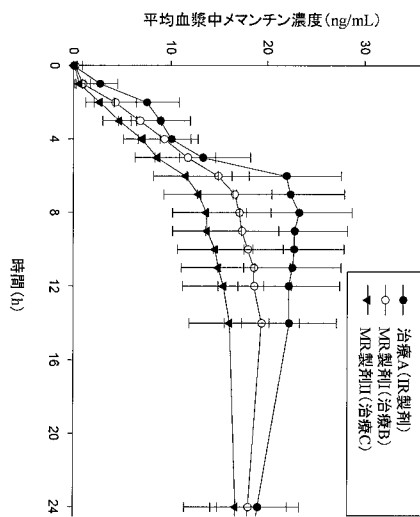
【図 5】



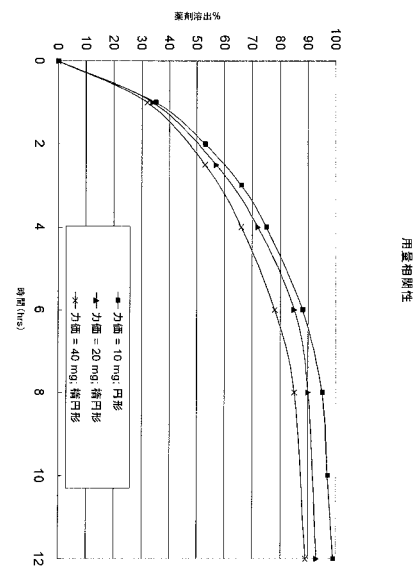
【図 6】



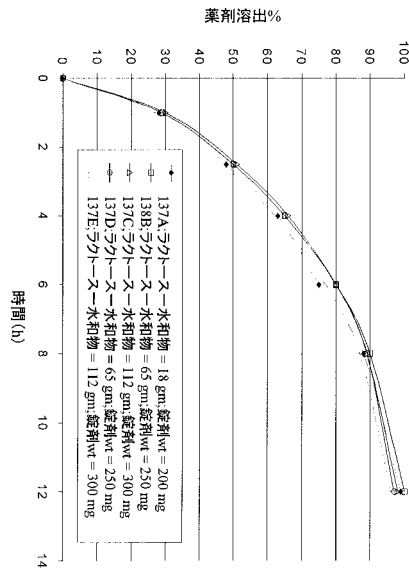
【図 7】



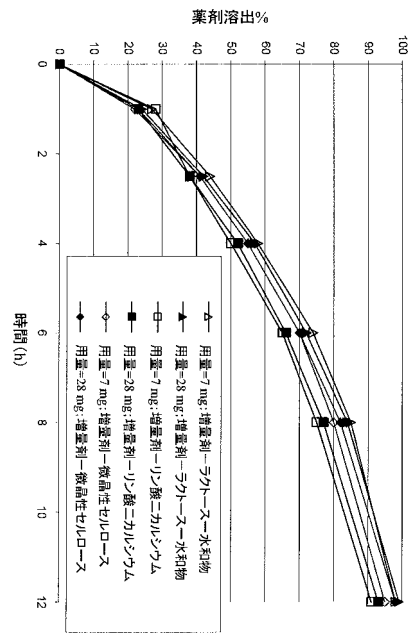
【図 8】



【図 9】



【図 10】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2005/021260
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/22 A61K31/13		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 382 601 A (NUERNBERG ET AL) 17 January 1995 (1995-01-17) column 6, line 36 - line 45 column 11, line 43 - line 48 figure 3 examples 1,5	1-34
Y	US 6 444 702 B1 (WANG YUQIANG ET AL) 3 September 2002 (2002-09-03) column 7, line 26 - line 56 example 20	1-34
A	US 2004/102525 A1 (KOZACHUK WALTER E) 27 May 2004 (2004-05-27) claims 12,13	1-34
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the international search report
21 September 2005		06/10/2005
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
		Sindel, U

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2005/021260

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>REISBERG BARRY ET AL: "Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease." THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. 3 APR 2003, vol. 348, no. 14, 3 April 2003 (2003-04-03), pages 1333-1341, XP009054230 ISSN: 1533-4406 abstract</p>	32,34
A	<p>SUZUKI RIE ET AL: "Comparison of the effects of MK-801, ketamine and memantine on responses of spinal dorsal horn neurones in a rat model of mononeuropathy" PAIN, vol. 91, no. 1-2, March 2001 (2001-03), pages 101-109, XP002346013 ISSN: 0304-3959 abstract page 107, column 2, paragraph 2 page 108, column 1, paragraph 3</p>	33,34



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2005/021260

**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 34 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 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

 International Application No  
 PCT/US2005/021260

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5382601	A	17-01-1995	AT 176866 T 15-03-1999
			AU 669731 B2 20-06-1996
			AU 4706993 A 03-03-1994
			CA 2141691 A1 17-02-1994
			CN 1086708 A 18-05-1994
			DE 4225730 A1 10-02-1994
			DK 582186 T3 27-09-1999
			WO 9403158 A1 17-02-1994
			EP 0582186 A1 09-02-1994
			ES 2128369 T3 16-05-1999
			GR 3030227 T3 31-08-1999
			IL 106580 A 08-02-1998
			JP 7509479 T 19-10-1995
			JP 3560244 B2 02-09-2004
			LT 3201 B 27-03-1995
			LV 10182 A 20-10-1994
			MX 9304675 A1 31-03-1994
			ZA 9305614 A 03-02-1995
US 6444702	B1	03-09-2002	AT 294774 T 15-05-2005
			AU 4327101 A 03-09-2001
			BR 0108547 A 10-06-2003
			CA 2400916 A1 30-08-2001
			CN 1446193 A 01-10-2003
			DE 60110557 D1 09-06-2005
			EP 1259477 A1 27-11-2002
			JP 2003523989 T 12-08-2003
			WO 0162706 A1 30-08-2001
			US 2003008889 A1 09-01-2003
US 2004102525	A1	27-05-2004	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 P 25/28 (2006.01)** A 6 1 P 25/28

(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, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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 100111486

弁理士 鍛冶澤 實

(72)発明者 ラストゥギー・サニエル・ケイ .

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 1 5 5 8、アイスランド・パーク、ワシントン・アヴェニュー、2 3 8

(72)発明者 レオ・ニラーンジャン

アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0 8 5 0 2、ベル・ミード、ケチャム・ロード、8 8

(72)発明者 ペリクロウ・アントニア

アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0 7 3 1 0、ジャージー・シティア、リヴァー・コート 3 1、アパートメント 1 0 1

(72)発明者 エイブラモウィッツ・ワタナポーン

アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0 8 5 5 0、ウェスト・ウィンザー、アビントン・レーン、4

(72)発明者 ディディーヤ・マハーンドラ・ジー .

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 0 9 7 0、ポーモーナ、リー・コート、1

(72)発明者 マハーシャブデ・シャシャンク

アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0 8 8 2 4、ケンダル・パーク、ヴィリッジ・ロード、1 3

F ターム(参考) 4C076 AA38 BB01 CC01 DD21 DD26 DD27 DD41 DD67 EE32 FF31

4C206 AA01 FA29 MA03 MA05 MA24 MA28 MA54 MA72 NA12 ZA01

ZA08 ZA15 ZA16