

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-506678
(P2025-506678A)

(43)公表日 令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/20 (2006.01)	A 6 1 K	31/20	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06		
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48		
A 6 1 K	47/42 (2017.01)	A 6 1 K	47/42		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全20頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-548377(P2024-548377)		(71)出願人	520355792	
(86)(22)出願日	令和5年2月17日(2023.2.17)			アール. ピー. シェーラー テクノロジーズ, エルエルシー	
(85)翻訳文提出日	令和6年10月4日(2024.10.4)			アメリカ合衆国 ネバダ州 8 9 7 0 3 ,	
(86)国際出願番号	PCT/US2023/013277			カーソン シティ, ノース カリー ストリート 1 1 2	
(87)国際公開番号	WO2023/158777		(74)代理人	100092783	
(87)国際公開日	令和5年8月24日(2023.8.24)			弁理士 小林 浩	
(31)優先権主張番号	63/311,559		(74)代理人	100120134	
(32)優先日	令和4年2月18日(2022.2.18)			弁理士 大森 規雄	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100110663	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		(74)代理人	弁理士 杉山 共永	
		最終頁に続く	(72)発明者	スクール, カルナカー	
				アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 7 1 6 , セント ピーターズバーグ, シェーラー	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 調節放出バルプロ酸ソフトゲルカプセル

(57)【要約】

ソフトゲルカプセルは、充填組成物およびシェル組成物を含み、充填組成物は、バルプロ酸を含み、シェル組成物は、ゼラチン、可塑剤、および腸溶ポリマーを含む。ソフトゲルカプセルは、用量125mg〜1000mgのバルプロ酸をさらに含む。ゲル塊および回転ダイカプセル化を使用してソフトゲルカプセルを製造するための方法も提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- (a) 充填材料；および
- (b) シェル組成物

を含むソフトゲルカプセルであって、

前記充填材料が、バルプロ酸またはその塩を含み、

前記シェル組成物が、ゼラチン、可塑剤、および腸溶ポリマーを含む、ソフトゲルカプセル。

【請求項 2】

前記シェル組成物が、デキストロースをさらに含む、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。

10

【請求項 3】

前記腸溶ポリマーが、ペクチンである、請求項 1 および 2 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 4】

前記ペクチンが、アミド化ペクチン、非アミド化ペクチン、またはそれらの組合せである、請求項 3 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 5】

前記シェル組成物が、約 25 wt %～約 55 wt % のゼラチンを含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

20

【請求項 6】

前記シェル組成物が、約 3 wt %～約 22 wt % のペクチンを含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 7】

前記シェル組成物が、約 0.01 wt %～約 1.0 wt % のデキストロースを含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 8】

前記ゼラチンが、タイプ A ゼラチン、タイプ B ゼラチン、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 9】

前記ゼラチンが、魚ゼラチン、獣皮ゼラチン、骨ゼラチン、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

30

【請求項 10】

前記可塑剤が、グリセリン、水性ソルビトールおよびソルビタン溶液、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 11】

前記可塑剤が、グリセリン、水性ソルビトールおよびソルビタン溶液、またはそれらの組合せである、請求項 11 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 12】

前記シェル組成物が、水をさらに含む、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。

40

【請求項 13】

前記シェル組成物が、約 10 wt %～約 50 wt % の水を含む、請求項 12 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 14】

前記シェル組成物が、ゲル化剤をさらに含む、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 15】

前記シェル組成物が、約 0.2 wt %～約 8 wt % のゲル化剤を含む、請求項 14 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 16】

50

前記ゲル化剤が、ジェランガムである、請求項 15 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 17】

充填組成物が、抗酸化剤をさらに含む、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 18】

前記充填組成物が、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）をさらに含む、請求項 17 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 19】

前記充填組成物が、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）をさらに含む、請求項 17 または 18 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 20】

充填組成物が、約 125mg ～ 約 1000mg のバルプロ酸を含む、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 21】

前記シェル組成物が、非アミド化ペクチンを含む、請求項 3 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 22】

前記シェル組成物が、メタクリル酸コポリマーをさらに含む、請求項 21 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 23】

前記ソフトゲルカプセルが、25℃／60％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、12カ月、または24カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約90％の安定性を有する、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 24】

前記ソフトゲルカプセルが、25℃／60％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、12カ月、または24カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約92％の安定性を有する、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 25】

前記ソフトゲルカプセルが、25℃／60％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、12カ月、または24カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約94％の安定性を有する、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 26】

前記ソフトゲルカプセルが、25℃／60％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、12カ月、または24カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約96％の安定性を有する、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 27】

前記ソフトゲルカプセルが、25℃／60％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、12カ月、または24カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約98％の安定性を有する、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 28】

前記ソフトゲルカプセルが、25℃／60％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、12カ月、または24カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約99％の安定性を有する、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 29】

前記ソフトゲルカプセルが、30℃／65％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、または12カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約90％の安定性を有する、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 30】

前記ソフトゲルカプセルが、30℃／65％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、または12カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約92％の安定性を有する、請

10

20

30

40

50

求項 1 から 29 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 31】

前記ソフトゲルカプセルが、30℃／65％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、または12カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約94％の安定性を有する、請求項 1 から 30 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 32】

前記ソフトゲルカプセルが、30℃／65％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、または12カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約96％の安定性を有する、請求項 1 から 31 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 33】

前記ソフトゲルカプセルが、30℃／65％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、または12カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約98％の安定性を有する、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 34】

前記ソフトゲルカプセルが、30℃／65％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、または12カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約99％の安定性を有する、請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 35】

前記ソフトゲルカプセルが、40℃／75％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約90％の安定性を有する、請求項 1 から 34 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 36】

前記ソフトゲルカプセルが、40℃／75％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約92％の安定性を有する、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 37】

前記ソフトゲルカプセルが、40℃／75％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約94％の安定性を有する、請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 38】

前記ソフトゲルカプセルが、40℃／75％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約96％の安定性を有する、請求項 1 から 37 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 39】

前記ソフトゲルカプセルが、40℃／75％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約98％の安定性を有する、請求項 1 から 38 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 40】

前記ソフトゲルカプセルが、40℃／75％RHで、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約99％の安定性を有する、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 41】

前記ソフトゲルカプセルが、酸性媒体中、少なくとも約15分、少なくとも約30分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、または少なくとも約5時間の間変化せず、溶解試験は、pH1.2の媒体中、50rpmの速度でパドルを用いるUSP装置IIで実施される、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 42】

前記ソフトゲルカプセルが、少なくとも約15分、少なくとも約30分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、または少なく

10

20

30

40

50

とも約 5 時間の間変化せず、崩壊試験は、pH 1.2 の媒体中、50 rpm の速度でパドルを用いる USP 装置 II で実施される、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 43】

前記ソフトゲルカプセルが、pH 6.8 の緩衝液中、約 60 分以下、約 45 分以下、約 30 分以下、約 20 分以下、約 10 分以下、または約 5 分以下で崩壊する、請求項 1 から 42 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 44】

前記ソフトゲルカプセルが、pH 6.8 の緩衝液中、約 60 分以下、約 45 分以下、約 30 分以下、約 20 分以下、約 10 分以下、または約 5 分以下で崩壊する、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 45】

前記ソフトゲルカプセルが、pH 1.2 の媒体中、少なくとも約 15 分、少なくとも約 30 分、少なくとも約 1 時間、少なくとも約 2 時間、少なくとも約 3 時間、少なくとも約 4 時間、または少なくとも約 5 時間の間変化せず、pH 6.8 の緩衝液中、約 60 分以下、約 45 分以下、約 30 分以下、約 20 分以下、約 10 分以下、または約 5 分以下で崩壊することが可能である、請求項 1 から 44 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 46】

総不純物が、約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%、約 0.1%、または 0.01% を超えず、前記総不純物は、現行の USP モノグラフ試験法に従って測定される、請求項 1 から 45 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 47】

前記総不純物が、約 0.3% を超えない、請求項 1 から 46 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 48】

請求項 1 に記載のソフトゲルカプセルを製造するためのプロセスであって、充填組成物を前記シェル組成物に封入してソフトゲルカプセルを形成すること、および前記ソフトゲルカプセルを乾燥することを含む、プロセス。

【請求項 49】

封入する前に、前記シェル組成物のゲル変換が行われる、請求項 45 に記載のプロセス。

【請求項 50】

請求項 1 から 47 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセルを投与することを含む、痙攣発作を処置する方法。

【請求項 51】

請求項 1 から 47 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセルを投与することを含む、双極性障害を処置する方法。

【請求項 52】

請求項 1 から 47 のいずれか一項に記載のソフトゲルカプセルを投与することを含む、片頭痛を処置する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022 年 2 月 18 日に出願された米国特許仮出願第 63 / 311, 559 号の優先権を主張する。その内容全体は、全て組み込まれる。

【0002】

本発明は、シェル組成物および充填組成物を含む腸溶ソフトゲルカプセルに関する。具体的には、腸溶ソフトゲルカプセルは、充填組成物中にバルプロ酸を含む。このような剤形の調製の方法およびその使用の方法も開示される。

【背景技術】

【0003】

カプセル剤形は、種々の医薬品の経口投与のために一般的に使用される。カプセルは、例えば、ソフトゼラチンシェルまたは硬質シェル（動物または植物品種）であり得る。ソフトゲルカプセルは、速やかな溶解、味マスキング、嚥下の容易さ、錠剤と比較してより少ない賦形剤、わずかに親水性を有する化合物を可溶化し、その経口バイオアベイラビリティを改善する液体マトリックスの送達、低用量および極低用量の化合物の送達、低融解温度の化合物の送達、ならびに製造の間の発塵の最小化と、これによる製造職員の改善された安全性を含む多くの利点をもたらす。

【0004】

ソフトカプセル、特に、ソフトゼラチンカプセル（またはソフトゲルカプセル）は、嚥下しやすく、活性薬剤のあらゆる不快な味をマスキングするために矯味する必要がないため、患者からより受け入れられやすい剤形を提供する。薬物のソフトゲルカプセル化は、その医薬剤のバイオアベイラビリティを改善する可能性をさらにもたらし。例えば、有効成分は、ゼラチンシェルが破裂し次第、液体または溶液の形態で速やかに放出され得る。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、腸溶ポリマーを含む遅延放出経口剤形、特に、遅延放出ソフトゲルカプセルを開発することによって、その最新技術を進歩させる。本発明の遅延放出ソフトゲルカプセルは、充填材料およびシェル組成物に関連し、充填材料は、バルプロ酸を含む。

【0006】

本開示の1つの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、充填材料およびシェル組成物を含み、充填材料は、バルプロ酸を含み、シェル組成物は、ゼラチン、可塑剤、および腸溶ポリマーを含む。

【0007】

ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、シェル組成物は、デキストロースをさらに含む。ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、腸溶ポリマーは、ペクチンであってもよい。特定の実施形態において、ペクチンは、アミド化ペクチン、非アミド化ペクチン、またはそれらの組合せであってもよい。

【0008】

ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、シェル組成物は、約25wt%～約55wt%のゼラチンを含み得る。ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、シェル組成物は、約3wt%～約22wt%のペクチンを含み得る。ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、シェル組成物は、約0.01wt%～約1.0wt%のデキストロースを含み得る。

【0009】

ソフトゲルカプセルの特定の実施形態において、ゼラチンは、タイプAゼラチン、タイプBゼラチン、およびそれらの混合物からなる群から選択され得る。ソフトゲルカプセルの特定の実施形態において、ゼラチンは、魚ゼラチン、獣皮ゼラチン、骨ゼラチン、およびそれらの混合物からなる群から選択され得る。

【0010】

ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、可塑剤は、グリセリン、水性ソルビトールおよびソルビタン溶液、ならびにそれらの組合せからなる群から選択され得る。特定の実施形態において、可塑剤は、グリセリン、水性ソルビトールおよびソルビタン溶液、またはそれらの組合せであってもよい。

【0011】

ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、シェル組成物は、水をさらに含み得る。ソフトゲルカプセルの特定の実施形態において、シェル組成物は、約10wt%～約50wt%の水を含み得る。

【0012】

ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、シェル組成物は、ゲル化剤をさら

10

20

30

40

50

に含み得る。特定の実施形態において、シェル組成物は、約 0.2 wt% ~ 約 8 wt% のゲル化剤を含み得る。特定の実施形態において、ゲル化剤は、ジェランガムであってもよい。

【0013】

いくつかの実施形態において、充填組成物は、抗酸化剤を含み得る。いくつかの実施形態において、充填組成物は、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）を含み得る。いくつかの実施形態において、充填組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）を含み得る。

【0014】

ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、充填組成物は、約 125 mg ~ 約 1000 mg、約 250 mg ~ 約 750 mg、もしくは約 350 mg ~ 約 550 mg、または範囲内の任意の部分範囲もしくは値のバルプロ酸を含み得る。

【0015】

ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、シェル組成物は、非アミド化ペクチンを含み得る。ソフトゲルカプセルの特定の実施形態において、シェル組成物は、メタクリル酸コポリマーをさらに含み得る。

【0016】

ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、25℃ / 60% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月、または 24 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 90% の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、25℃ / 60% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月、または 24 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 92% の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、25℃ / 60% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月、または 24 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 94% の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、25℃ / 60% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月、または 24 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 96% の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、25℃ / 60% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月、または 24 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 98% の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、25℃ / 60% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月、または 24 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 99% の安定性を有することがある。

【0017】

いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、30℃ / 65% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、または 12 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 90% の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、30℃ / 65% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、または 12 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 92% の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、30℃ / 65% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、または 12 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 94% の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、30℃ / 65% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、または 12 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 96% の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、30℃ / 65% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、または 12 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 98% の安定性を有することがある。いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、30℃ / 65% RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、または 12 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 99% の安定性を有することがある。

【0018】

いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$ で、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約90%の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$ で、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約92%の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$ で、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約94%の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$ で、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約96%の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$ で、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約98%の安定性を有することがある。特定の実施形態において、ソフトゲルカプセルは、 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$ で、1カ月、2カ月、3カ月、または6カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約99%の安定性を有することがある。

10

【0019】

いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、酸性媒体中、少なくとも約15分、少なくとも約30分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、または少なくとも約5時間の間変化しないことがあり、溶解試験は、 $\text{pH} 1.2$ の媒体中、 50 rpm の速度でパドルを用いるUSP装置IIで実施される。

20

【0020】

いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、 $\text{pH} 6.8$ の緩衝液中、約60分以下、約45分以下、約30分以下、約20分以下、約10分以下、または約5分以下で崩壊することが可能である。

【0021】

いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、 $\text{pH} 1.2$ の媒体中、少なくとも約15分、少なくとも約30分、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、または少なくとも約5時間の間変化しないことがあり、溶解試験は、 $\text{pH} 1.2$ の媒体中、 50 rpm の速度でパドルを用いるUSP装置IIで実施され、ソフトゲルカプセルは、 $\text{pH} 6.8$ の緩衝液中、約60分以下、約45分以下、約30分以下、約20分以下、約10分以下、または約5分以下で崩壊することが可能である。

30

【0022】

ソフトゲルカプセルのいくつかの実施形態において、その総不純物は、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%、約0.1%、または0.01%を超えないことがあり、総不純物は、現行のUSPモノグラフ試験法に従って測定される。ソフトゲルカプセルの特定の実施形態において、その総不純物は、約0.3%を超えない。

【0023】

本開示のいくつかの実施形態において、本開示のソフトゲルカプセルを製造するためのプロセスは、充填組成物をシェル組成物に封入してソフトゲルカプセルを形成すること、およびソフトゲルカプセルを乾燥することを含む。プロセスのいくつかの実施形態において、封入する前に、シェル組成物のゲル変換が行われる。

40

【0024】

いくつかの実施形態において、痙攣発作を処置する方法は、本開示のソフトゲルカプセルを投与することを含み得る。特定の実施形態において、双極性障害を処置する方法は、本開示のソフトゲルカプセルを投与することを含み得る。特定の実施形態において、片頭痛を処置する方法は、本開示のソフトゲルカプセルを投与することを含み得る。

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明は、腸溶ポリマーを含む調節放出または遅延放出の経口剤形、特に、遅延放出ソ

50

フトゲルカプセルを開発することによって、その最新技術を進歩させる。本発明の遅延放出ソフトゲルカプセルは、胃の胃環境において溶解しないが、むしろ腸において溶解する。このような機構は、胃刺激または胃の酸性環境における分解を招く可能性のある有効成分の送達に有益である。

【0026】

本明細書で使用される場合、「薬学的有効成分」は、状態の診断、治療、緩和、処置、もしくは予防に使用され得る薬物または化合物を指す。用語「状態 (condition)」または「状態 (conditions)」は、対象への有効量の活性薬剤の投与によって処置され得るか、または予防され得るそれらの医学的状态を指す。

【0027】

本明細書で使用される場合、用語「有効成分」は、政府機関によるその目的に関する承認の有無にかかわらず、治療効果、予防効果、または他の意図される効果をもたらすことが意図されている任意の物質を指す。特定の薬剤に関するこの用語は、薬学的活性薬剤、ならびに全ての薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および結晶の形態を含み、塩、溶媒和物、および結晶の形態は、薬学的に活性である。

【0028】

本明細書で使用される場合、用語「治療的に有効な」および「有効量」は、投与される活性薬剤の量または割合であって、所望の治療結果をもたらすのに必要な活性薬剤の量または割合を指す。

【0029】

本明細書で使用される場合、「シェル」または「シェル組成物」は、充填材料を封入するソフトゲルカプセルのシェルを指す。

【0030】

本明細書および特許請求の範囲を通してwt%への全ての言及は、組成物全体の重量に関する成分の重量を指し、w/wとも表され得る。

【0031】

本明細書で使用される場合、「充填材料」または「充填物」は、カプセルシェルによって封入され、少なくとも1種の薬学的有効成分を含有する組成物を指す。

【0032】

本明細書で使用される場合、「約」は、±10%の変動内にある任意の値を指し、したがって「約10」は9~11を含むことになる。本明細書で使用される場合、「a」、「an」、または「the」は、特に指定されていない限り1つまたは複数を指す。したがって、例えば、「賦形剤 (an excipient)」への言及は、単一の賦形剤に加えて、2種以上の異なる賦形剤の混合物などを含む。

【0033】

本明細書における値の範囲の列挙は、本明細書で特に指摘されない限り、その範囲内に含まれる個々の値を個別に言及する簡便な方法として機能するように意図されているだけであり、個々の値は、本明細書に個別に列挙されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書で特に指摘されない限りまたは文脈によって明らかに否定されない限り、本明細書に記載の全ての方法は、任意の適当な順序で実施され得る。

【0034】

本明細書で提供されるありとあらゆる例または例示的言語（例えば、「のような」）の使用は、特定の材料および方法を単に明らかにすることを意図されており、範囲を限定するものではない。本明細書中のいかなる言語も、任意の特許請求されない要素が開示された材料および方法の実践に必須であることを示唆すると解釈されるべきではない。

【0035】

いくつかの実施形態において、原薬は、バルプロ酸またはその塩であってもよい。いくつかの実施形態において、原薬には、バルプロ酸塩、バルプロ酸ナトリウム、またはバルプロ酸セミナトリウムが含まれ得る。

【0036】

10

20

30

40

50

1つの実施形態によると、ソフトゲルカプセルは、充填組成物およびシェル組成物を含むことがあり、充填組成物は、薬学的有効成分を含むことがあり、シェル組成物は、ゼラチン、可塑剤、および腸溶ポリマーを含む。いくつかの実施形態において、腸溶ポリマーは、アミド化ペクチン、非アミド化ペクチン、またはそれらの組合せであってもよい。いくつかの実施形態において、可塑剤は、グリセリンであってもよい。

【0037】

いくつかの実施形態において、充填組成物は、薬学的有効成分を含み得る。他の実施形態において、充填組成物は、香味剤、甘味剤、着色剤、および充填剤のような追加の充填成分、抗酸化剤、または合成染料および鉱物酸化物のような他の薬学的に許容される賦形剤もしくは添加剤を含み得る。

【0038】

いくつかの実施形態において、抗酸化剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、アルファトコフェロール、ビタミンE、TPGS、没食子酸プロピル、システイン、メタ重亜硫酸ナトリウム、またはそれらの組合せであってもよい。

【0039】

いくつかの実施形態において、充填組成物は、約125mg、約250mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、または約1300mgの量で薬学的有効成分を含み得る。いくつかの実施形態において、充填組成物は、約125mg～約1000mg、約250mg～約750mg、または約350mg～約550mg、または範囲内の任意の部分範囲もしくは値の量で薬学的有効成分を含み得る。

【0040】

いくつかの実施形態において、抗酸化剤は、充填組成物中に含まれ得る。抗酸化剤は、充填組成物が100重量部であることに基づいて、約0.001重量部～約2重量部の量で含まれ得る。

【0041】

1つの実施形態において、シェル組成物中のゼラチンには、単独か、または組み合わせて使用されるタイプAゼラチン、タイプBゼラチン、獣皮もしくは皮ゼラチン、および／または骨ゼラチンが含まれ得る。一実施形態において、ゼラチンは、豚皮ゼラチンまたはタイプBであってもよい。別の実施形態において、1種類のためのゼラチンが含まれることがある。さらに別の実施形態において、ゼラチンは、少なくとも2種類のゼラチンの組合せであってもよい。1つの実施形態において、シェル組成物中のゼラチンの量は、約20wt%～約80wt%、または約30wt%～約60wt%、または約25wt%～約55wt%であってもよい。

【0042】

一実施形態において、シェル組成物は、デキストロースを含む。1つの実施形態において、シェル組成物中のデキストロースの量は、約0.005wt%～約5wt%、または約0.01wt%～約4wt%、または約0.01wt%～約3wt%、または0.01wt%～約2wt%、または約0.01wt%～約1wt%、または約0.1wt%～約3wt%、または約0.1wt%～約2wt%、または約0.1wt%～約1wt%、または0.15wt%～約2wt%、または約0.15wt%～約1wt%である。デキストロースは、ゲル強度の低下の可能性を軽減するためにカプセルシェルに添加されてもよい。シェル組成物中のデキストロースの濃度は、その腸溶特性を向上させる有効量である場合があるが、ソフトゲルカプセルの破裂を妨げ得るほど高濃度ではない。

【0043】

いくつかの実施形態において、シェル組成物は、ペクチンを含み得る。いくつかの実施形態において、ペクチンは、低メトキシルペクチンであってもよい。いくつかの実施形態において、ペクチンは、アミド化ペクチン、非アミド化ペクチン、またはそれらの組合せであってもよい。1つの実施形態において、ペクチンは、50未満のエステル化度を有す

10

20

30

40

50

る低メトキシル（LM）ペクチンである。いくつかの実施形態において、ペクチンは、LMS-318、SPL-12、LM-102AS-Z、および／またはLM-12CG-Zである。他の実施形態において、低メトキシル（LM）ペクチンは、LMペクチン（P-25）、LMペクチン（445C）、LMペクチン（100C）、またはそれらの組合せであってもよい。剤形中のペクチンが多過ぎると、ソフトゲルカプセルのゲル強度を低下させることがあり、続いてソフトゲルカプセルのシール性に悪影響を及ぼす可能性がある。したがって、ペクチンは、遅延放出剤形を形成するために十分に高い濃度であって、同時にゲル強度の低下を軽減するために十分に低い濃度で、剤形に添加され得る。1つの実施形態において、シェル組成物中のペクチンの量は、約2wt%～約25wt%、約3wt%～約25wt%、約4wt%～約25wt%、または約5wt%～約25wt%、または約5wt%～約20wt%、または約5wt%～約15wt%、または約5wt%～約10wt%である。

10

【0044】

1つの実施形態において、シェル組成物は、可塑剤も含み得る。いくつかの実施形態において、シェル組成物中の可塑剤には、グリセリン、水性ソルビトールおよびソルビタン溶液、ならびにそれらの組合せが含まれ得る。他の適当な可塑剤には、以下に限定されないが、イソマルト、マルチトール、キシリトール、エリスリトール、アドニトール、ズルシトール、ペンタエリスリトール、またはマンニトールのような糖アルコール可塑剤；またはジグリセリン、ジプロピレングリコール、最大10,000MWのポリエチレングリコール、ネオペンチルグリコール、プロピレングリコール、1,3-プロパンジオール、2-メチル-1,3-プロパンジオール、トリメチロールプロパン、ポリエーテルポリオール、エタノールアミンのようなポリオール可塑剤；およびそれらの混合物が含まれ得る。他の例示的な可塑剤には、以下に限定されないが、低分子量ポリマー、オリゴマー、コポリマー、油、有機小分子、脂肪族水酸基を有する低分子量ポリオール、エステル系可塑剤、グリコールエーテル、ポリ（プロピレングリコール）、マルチブロックポリマー、シングルブロックポリマー、クエン酸エステル系可塑剤、およびトリアセチンも含まれ得る。このような可塑剤には、1,2-ブチレングリコール、2,3-ブチレングリコール、スチレングリコール、モノプロピレングリコールモノイソプロピルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、乳酸ソルビトール、乳酸エチル、乳酸ブチル、グリコール酸エチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、モノステアリン酸グリセリン、ポリソルベート80、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル、およびグリコール酸アシル、ならびにそれらの混合物が含まれ得る。

20

30

【0045】

1つの実施形態において、シェル組成物中の可塑剤の量は、約2wt%～約40wt%、または約5wt%～約35wt%、または約10wt%～約30wt%、または約15wt%～約25wt%である。

【0046】

1つの実施形態において、シェル組成物は、ゲル化剤も含み得る。いくつかの実施形態において、ゲル化剤は、ジェランガム、寒天、アルギン酸塩、グアーガム、またはローカストビーンガム（Locust bean gum）であってもよい。例えば、ジェランガムは、低アシルジェランガム、例えば、Kelcogel CG-LAであってもよい。

40

【0047】

シェル組成物は、水も含み得る。いくつかの実施形態において、水は、シェル組成物中に、シェル組成物全体に対して、5wt%～約30wt%、または約10wt%～約25wt%、または約15wt%～約20wt%の量で含まれ得る。

【0048】

1つの実施形態において、シェル組成物は、着色剤、香味剤、甘味剤、充填剤、抗酸化剤、希釈剤、pH調整剤、または合成染料および鉱物酸化物のような他の薬学的に許容される賦形剤もしくは添加剤のような追加の薬剤を任意に含む得る。

50

【0049】

例示的で適当な着色剤には、以下に限定されないが、例えば、白色、黒色、黄色、青色、緑色、ピンク色、赤色、橙色、堇色、藍色、および茶色のような色が含まれ得る。特定の実施形態において、剤形の色は、その中に含有される内容物（例えば、1種または複数の有効成分）を示唆し得る。

【0050】

例示的で適当な香味剤には、以下に限定されないが、しばしばエタノールまたは水のような溶媒を使用することで、原料、例えば、動物または植物材料の一部を抽出することによって得られる「香味抽出物」；花、果実、根など、またはその植物全体から精油を抽出することによって得られる天然エッセンスを含み得る。

【0051】

剤形中に存在していてもよい追加の例示的な香味剤には、以下に限定されないが、メントール、スペアミント、およびシナモンのような口臭消臭化合物、コーヒー豆、果実香味料（例えば、サクランボ、オレンジ、ブドウなど）のような他の香味料または香料、特に口腔衛生のために使用されるもの、加えて第四級アンモニウム塩基のような歯および口腔の清浄に使用される活性物質が含まれ得る。香味料の効果は、酒石酸、クエン酸、バニリンなどのような香味増強剤を使用して増強され得る。

【0052】

例示的な甘味剤には、以下に限定されないが、1種もしくは複数の人工甘味料、1種もしくは複数の天然甘味料、またはそれらの組合せが含まれ得る。人工甘味料には、例えば、アセスルファムおよびカリウム塩（Sunett（登録商標）として入手可能）のような種々のその塩、アリテーム、アスパルテーム（NutraSweet（登録商標）およびEqual（登録商標）として入手可能）、アスパルテーム-アセスルファムの塩（Twinsweet（登録商標）として入手可能）、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、ナリンギンジヒドロカルコン、ジヒドロカルコン化合物、ネオテーム、シクラミン酸ナトリウム、サッカリンおよびナトリウム塩（Sweet'N Low（登録商標）として入手可能）のような種々のその塩、ステビア、スクラロース（Kaltame（登録商標）およびSplenda（登録商標）として入手可能）のようなスクロースのクロロ誘導体、ならびにモグロシドが含まれる。天然甘味料には、例えば、グルコース、デキストロース、転化糖、フルクトース、スクロース、グリチルリチン；グリチルリチン酸-アンモニウム（商品名MagnaSweet（登録商標）で販売）；ステビア（Stevia rebaudiana）（ステビオシド）、羅漢果のような天然の強力甘味料、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトールなどのようなポリオールが含まれる。

【0053】

いくつかの実施形態において、メタクリル酸コポリマーは、シェル組成物中に含まれ得る。1つの実施形態において、シェル組成物は、シェル組成物の総重量に基づいて約0.1wt%～約5wt%、または約1wt%～約4wt%、または約2wt%～約3wt%の量で、メタクリル酸コポリマーを含み得る。いくつかの実施形態において、メタクリル酸コポリマーは、Kollicoat MAE100Pであってもよい。理論に制限されることなく、本発明者らは、メタクリル酸コポリマーが、シェル組成物の腸溶特性を増強すると考える。

【0054】

いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、活性薬剤の遅延放出または調節放出を可能にし得る。

【0055】

いくつかの実施形態において、シェル組成物および／またはソフトゲルカプセルは、溶解試験で試験されることがある。一実施形態において、溶解試験は、2段階溶解である。溶解は、pH1.2の媒体（ペプシンを含むか、または含まない）または胃液中、50rpm～100rpmの速度でパドルを用いるUSP装置IIで実施され得る。本実施形態によるソフトゲルカプセルは、酸性媒体中、少なくとも約15分、少なくとも約30分、

10

20

30

40

50

少なくとも約 1 時間、少なくとも約 2 時間、少なくとも約 3 時間、少なくとも約 4 時間、または少なくとも約 5 時間の間変化しないことがあり、pH 6.8 の緩衝液または腸液中、約 60 分以下、約 45 分以下、約 30 分以下、約 20 分以下、約 10 分以下、または約 5 分以下で崩壊することが可能である。酸性媒体は、0.1N HCl であってもよい。

【0056】

いくつかの実施形態において、シェル組成物および／またはソフトゲルカプセルは、pH 1.2 の媒体（ペプシンを含むか、または含まない）または人工胃液中、USP/EP 崩壊装置で実施される崩壊試験で試験され得る。本実施形態によるソフトゲルカプセルは、酸性媒体中、少なくとも約 15 分、少なくとも約 30 分、少なくとも約 1 時間、少なくとも約 2 時間、少なくとも約 3 時間、少なくとも約 4 時間、または少なくとも約 5 時間の間変化しないことがあり、pH 6.8 の緩衝液または腸液中、約 60 分以下、約 45 分以下、約 30 分以下、約 20 分以下、約 10 分以下、または約 5 分以下で崩壊することが可能である。

10

【0057】

いくつかの実施形態において、溶解試験は、約 150 分、約 120 分、約 105 分、約 90 分、約 75 分、約 60 分、約 45 分、約 30 分、約 15 分、約 10 分、または約 5 分の間実施され得る。

【0058】

いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、エタノール耐性であってもよい。エタノールへの耐性は、10%、20%、30%、40%、または 50% エタノールを含有する媒体を用いる USP 溶解装置 I Ⅰを使用して評価される。ソフトゲルカプセルは、約 150 分、約 120 分、約 105 分、約 90 分、約 75 分、約 60 分、約 45 分、約 30 分、または約 15 分の間変化しないことがある。

20

【0059】

いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、25℃/60%RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月、または 24 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 90%、少なくとも約 91%、少なくとも約 92%、少なくとも約 93%、少なくとも約 94%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の安定性を有することがある。いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、25℃/60%RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月、または 24 カ月の時点で試験された場合に、約 90%～約 110%、約 92%～約 108%、約 94%～約 106%、約 96%～約 104%、約 98%～約 102%、または約 99%～約 101% の安定性を有することがある。いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、30℃/65%RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、または 12 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 90%、少なくとも約 91%、少なくとも約 92%、少なくとも約 93%、少なくとも約 94%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の安定性を有することがある。いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、30℃/65%RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月、または 12 カ月の時点で試験された場合に、約 90%～約 110%、約 92%～約 108%、約 94%～約 106%、約 96%～約 104%、約 98%～約 102%、または約 99%～約 101% の安定性を有することがある。いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、40℃/75%RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、または 6 カ月の時点で試験された場合に、少なくとも約 90%、少なくとも約 91%、少なくとも約 92%、少なくとも約 93%、少なくとも約 94%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の安定性を有することがある。いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセルは、40℃/75%RH で、1 カ月、2 カ月、3 カ月、または 6 カ月の時点で試験された場合に、約 90%～約 110%、約 92%～約 108%、約 94%～約 106%、約 96%～約 104%、約 98%～約 102%、または約 99%～約 101% の安定性を有することがある。本明細書で使用される場合、安定性は、所定の温

30

40

50

度および相対湿度で保存される加速期間後に残留したバルプロ酸の量として評価される。

【0060】

特定の実施形態において、本明細書に記載される組成物のうちのいずれかは、約5℃～約50℃、約10℃～約40℃、約20℃～約30℃の範囲の温度、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値の温度における約20%～約75%の範囲の相対湿度で、長期間（例えば、1週間、2週間、3週間、1カ月間、2カ月間、3カ月間、4カ月間、5カ月間、6カ月間、7カ月間、8カ月間、9カ月間、10カ月間、11カ月間、12カ月間、15カ月間、18カ月間、21カ月間、もしくは24カ月間、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値）の保存の際に上記の化学的安定性のうちのいずれかを示すことがある。

10

【0061】

特定の実施形態において、本明細書に記載される組成物のうちのいずれかは、約5℃～約50℃、約10℃～約40℃、約20℃～約30℃の範囲の温度、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値の温度における約20%～約75%の範囲の相対湿度で、長期間（例えば、1週間、2週間、3週間、1カ月間、2カ月間、3カ月間、4カ月間、5カ月間、6カ月間、7カ月間、8カ月間、9カ月間、10カ月間、11カ月間、12カ月間、15カ月間、18カ月間、21カ月間、もしくは24カ月間、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値）の保存の際に物理的安定性を示すことがある。

【0062】

特定の実施形態において、遅延放出ソフトゲルカプセルの物理的安定性は、酸性媒体および緩衝媒体中でのカプセルの溶解プロファイルによって証明され得る。例えば、酸性媒体中および緩衝媒体中でのカプセルの溶解プロファイルは、最大12カ月間、最大6カ月間、最大3カ月間、または最大1カ月間（これらの期間のうちのいずれかの間、周囲条件または40℃および75%相対湿度のストレス条件下）の保存後、保存前のカプセルの溶解プロファイルと比較して、実質的に同等（または規格内）である。

20

【0063】

用語「実質的に同等」は、対応する比較値の約30%以内、約25%以内、約20%以内、約15%以内、約10%以内、約5%以内、または約1%以内にある特定の値を指し得る。パーセンテージは、比較値の見かけ値に基づいて計算されている。例えば、27分～33分の溶解時間の範囲は、30分の比較用溶解時間の10%以内とみなされ得る。

30

【0064】

いくつかの実施形態において、ソフトゲル中の不純物RRTO.152の量は、多くても約0.05%、多くても約0.04%、多くても約0.03%、多くても約0.02%、もしくは多くても約0.01%、または約0.001%～約0.05%、約0.01%～約0.04%、もしくは約0.02%～約0.03%、その中の任意の部分範囲もしくは単一の値である。いくつかの実施形態において、ソフトゲル中の不純物である酪酸の量は、多くても約0.05%、多くても約0.04%、多くても約0.03%、多くても約0.02%、もしくは多くても約0.01%、または約0.001%～約0.05%、約0.01%～約0.04%、もしくは約0.02%～約0.03%、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値である。いくつかの実施形態において、ソフトゲル中の不純物である吉草酸の量は、多くても約0.05%、多くても約0.04%、多くても約0.03%、多くても約0.02%、もしくは多くても約0.01%、または約0.001%～約0.05%、約0.01%～約0.04%、もしくは約0.02%～約0.03%、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値である。いくつかの実施形態において、ソフトゲル中の不純物RRTO.545の量は、多くても約0.05%、多くても約0.04%、多くても約0.03%、多くても約0.02%、もしくは多くても約0.01%、または約0.001%～約0.05%、約0.01%～約0.04%、もしくは約0.02%～約0.03%、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値である。いくつかの実施形態において、ソフトゲル中の不純物RRTO.873の量は、多くても約0.05%、多くても約0.04%、多くても約0.03%、多くても約0.02%、もしくは

40

50

は多くても約 0.01%、または約 0.001%～約 0.05%、約 0.01%～約 0.04%、もしくは約 0.02%～約 0.03%、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値である。いくつかの実施形態において、ソフトゲル中の不純物 RRT1.397 の量は、多くても約 0.05%、多くても約 0.04%、多くても約 0.03%、多くても約 0.02%、もしくは多くても約 0.01%、または約 0.001%～約 0.05%、約 0.01%～約 0.04%、もしくは約 0.02%～約 0.03%、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値である。

【0065】

いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセル中に存在する総不純物は、約 0.01%、約 0.05%、約 0.1%、約 0.15%、約 0.2%、約 0.25%、約 0.3%、約 0.35%、約 0.4%、約 0.45%、約 0.5%、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値を超えない。いくつかの実施形態において、ソフトゲルカプセル中に存在する総不純物は、約 0.0001%～約 0.5%、約 0.001%～約 0.4%、約 0.01%～約 0.3%、もしくは約 0.1%～約 0.2%、またはその中の任意の部分範囲もしくは単一の値の量であってもよい。

10

【0066】

充填材料のカプセル化は、任意の従来の方式で達成され得る。例として、回転ダイカプセル化が使用され得る。いくつかの実施形態において、ゲル変換は、充填組成物を封入するために使用され得る。いくつかの実施形態において、ゲル変換は、シェル組成物、乳白剤、および着色料を含む。乳白剤は、二酸化チタンであってもよい。着色料は、FD&C 黄色 #6 を含み得る。ゲル変換は、水も含み得る。いくつかの実施形態において、着色料は、シェル組成物のキログラムあたり約 0.5 g～約 2.5 g の量で含まれ得る。いくつかの実施形態において、乳白剤は、シェル組成物のキログラムあたり約 2 g～約 10 g の量で含まれ得る。他の実施形態において、水は、シェル組成物のキログラムあたり約 40 g～約 60 g の量で含まれ得る。

20

【0067】

1つの実施形態によると、ソフトゲルカプセルは、(a) 薬学的有効成分を含む充填組成物を調製すること、および (b) 充填組成物をシェル組成物に封入することによって調製される。カプセル化プロセスは、例えば、ゼラチン、デキストロース、ペクチン、および任意に可塑剤を混合することによってシェル組成物を調製するサブステップも含み得る。シェル組成物には、着色料および水を添加することによるカプセル化の前に、ゲル変換をさらに施してもよい。

30

【0068】

本開示のソフトゲルカプセルは、プリスターパック、ボトル、またはボリュウムパックに包装されてもよい。

【実施例】

【0069】

本発明の特定の実施形態は、以下の実施例を参照することによってこれより明示されるであろう。これらの実施例は、本発明を例証する目的でのみ開示されることを理解されるべきであり、いかなる場合においても、本発明の範囲を限定するものとして捉えるべきではない。

40

【0070】

本開示の 1つの実施形態によるシェル組成物を調製した。シェル組成物を表 1 に示す。

【0071】

【表 1】

表 1 アミド化ペクチンを含むシェル組成物

成分	%
ゼラチン	25 - 55
グリセリン	8 - 35
ペクチン	3 - 22
デキストロール	0.01 - 1.0
ジェランガム	0.2 - 8
精製水	8 - 20
合計	100.0

10

20

【0072】

本開示の1つの実施形態によるソフトゲルカプセルのバッチ製造を行った。Ross melterを使用して表1のシェル組成物を調製した。原薬としてバルプロ酸を使用した。バルプロ酸を、窒素ブランケット下でステンレス製ホッパーに分注した。バルプロ酸をシェル組成物に封入するために、回転ダイカプセル化機を使用した。

【0073】

乾燥室を使用してソフトゲルカプセルを乾燥させた。乾燥が完了した後、ソフトゲルカプセルを欠損に関して検査し、レシチン／エタノール溶液を使用して洗浄した。

30

【0074】

ソフトゲルカプセルに対して安定性試験を実施した。ソフトゲルカプセルを、200 ccのHDPEボトルに包装し、種々の安定性条件下、25℃／60%RH、30℃／65%RH、および40℃／75%RHに置いた。

【0075】

ソフトゲルカプセルを、2段階溶解に供して、その腸溶特性を評価した、USP<711>に準拠した。50RPMパドル速度を用いるUSP APP IIを使用した。ソフトゲルカプセルは、0.1N HCl中で2時間の間変化せず、pH 6.8のリン酸緩衝液中で45分以内に破裂することを見込まれた。2段階溶解試験の結果を表2に示す。

【0076】

40

50

【表 2】

表 2. 2 段階溶解試験結果 (USP APP II, 50 RPM パドル速度)

ロット 番号	T = 0		T = 3 カ月 40 °C/75% RH		T = 6 カ月 40 °C/75% RH		T = 27 カ月 25 °C/60% RH	
	酸性 段階 (0.1N HCl)	緩衝 段階 (pH 6.8)	酸性 段階 (0.1N HCl)	緩衝 段階 (pH 6.8)	酸性 段階 (0.1N HCl)	緩衝 段階 (pH 6.8)	酸性段階 (0.1N HCl)	緩衝 段階 (pH 6.8)
18MC- 86	120分間 変化 なし	9分間	120分間 変化なし	12分間	120分間 変化なし	11分間	120分間 変化なし	7分間

10

【0077】

これらの結果から、ソフトゲルカプセルは、40 °C / 75 % RH 条件下で 6 カ月および 25 °C / 60 % RH 条件下で 27 カ月の期間にわたって安定していたことが認められた。

【0078】

25 °C / 60 % RH 条件下で 27 カ月間保存されたサンプルに対して、不純物に関する分析試験も実施した。この試験法は、バルプロ酸に対し、現行の USP モノグラフに従って行われた。試験結果を表 3 に要約する。

【0079】

20

【表 3】

表3. 25°C/60% RHでT = 27カ月における不純物試験の結果

不純物	%	規格
RRT ~0.152	0.01%	個々の不純物: NMT 0.1% 総不純物: NMT 0.3%
酪酸	ND [#]	
吉草酸	0.01%	
RRT ~0.545	0.02%	
RRT ~0.873	0.01%	
RRT ~1.397	0.01%	
関連化合物 A	0.05%	
総不純物	0.11%	

30

検出されず。

【0080】

周囲条件下で 27 カ月後の総不純物が 0.11 % の試験結果は、バルプロ酸ソフトゲル製品が化学的に安定していることを示した。これらの結果から、本開示の一実施形態によるソフトゲルカプセルは、確実な腸溶特性および化学的安定性を有する安定した製品である。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 23/13277
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/19, A61K 9/14, A61K 9/20 (2023.01) ADD. A61K 31/185 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/19, A61K 9/14, A61K 9/2004 ADD. A61K 31/185 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/247518 A1 (R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC) 9 December 2021 (09.12.2021)- entire document especially abstract, Table 12B, and para [0140], [0007], [0058]-[0059], [0078], [0086]	1-2, 12-16, 42, 44, 48-49
A	US 2017/0312226 A1 (ASCENT PHARMACEUTICALS, INC.) 2 November 2017 (02.11.2017)- entire document	1-2, 12-16, 42, 44, 48-49
A	WO 2020/247352 A1 (R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC) 10 December 2020 (10.12.2020)- entire document	1-2, 12-16, 42, 44, 48-49
A	US 2013/0122085 A1 (GTX, INC.) 16 May 2013 (16.05.2013)- entire document	1-2, 12-16, 42, 44, 48-49
A	WO 2021/066848 A1 (R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC) 6 May 2021 (06.05.2021)- entire document	1-2, 12-16, 42, 44, 48-49
A	US 2007/0098786 A1 (CHIDAMBARAM ET AL.) 3 May 2007 (03.05.2007)- entire document	1-2, 12-16, 42, 44, 48-49
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 April 2023 (17.04.2023)		Date of mailing of the international search report MAY 09 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/13277

Box No. 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:
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.: 3-11, 17-41, 43, 45-47, 50-52
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:

20

30

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/30	(2006.01)	A 6 1 K	47/30
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/06
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ドライブ ノース 2 7 2 5

(72)発明者

ファン, チ

アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 7 1 6, セント ピーターズバーグ, シェーラー ドライブ ノース 2 7 2 5

F ターム (参考)

4C076 AA56 AA95 BB01 CC01 DD37S DD38 DD39S DD67 EE01 EE11
EE30J EE42 FF51 GG05
4C206 AA01 AA02 DA03 MA03 MA05 MA57 MA72 NA13 ZA02 ZA08