(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2014-198723
(P2014-198723A)
(43)公開日　平成26年10月23日(2014.10.23)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 47/10	***(2006.01)***	A61K	47/10	4C076
A61K 31/343	***(2006.01)***	A61K	31/343	4C086
A61K 9/20	***(2006.01)***	A61K	9/20	
A61K 9/16	***(2006.01)***	A61K	9/16	
A61K 47/26	***(2006.01)***	A61K	47/26	

審査請求 未請求　請求項の数 33　ＯＬ　外国語出願　（全 28 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2014-136302 (P2014-136302)
(22)出願日　平成26年7月1日 (2014.7.1)
(62)分割の表示　特願2012-535507 (P2012-535507)の分割
原出願日　平成24年1月16日 (2012.1.16)
(31)優先権主張番号　特願2011-7371 (P2011-7371)
(32)優先日　平成23年1月17日 (2011.1.17)
(33)優先権主張国　日本国 (JP)
(31)優先権主張番号　特願2011-227333 (P2011-227333)
(32)優先日　平成23年10月14日 (2011.10.14)
(33)優先権主張国　日本国 (JP)

(71)出願人　000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
(74)代理人　100080791
弁理士　高島　一
(72)発明者　田上　寛
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号　武田薬品工業株式会社内
(72)発明者　松浦　哲也
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号　武田薬品工業株式会社内
(72)発明者　山縣　豊
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号　武田薬品工業株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】口腔内分散性製剤

(57)【要約】
【課題】本発明は、崩壊性の改善された製剤、薬剤の生物学的利用能の改善された製剤およびその製造方法等を提供する。
【解決手段】糖または糖アルコールを含有する被覆層により被覆された薬剤を含有する顆粒；および崩壊剤を含有する、速崩壊性製剤。薬剤を含有する顆粒を製造する工程、得られた顆粒上に、糖または糖アルコールを含有する被覆層を形成する工程、当該被覆された顆粒を、崩壊剤と混合した後、成形する工程を含む、速崩壊性製剤の製造方法。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
糖または糖アルコールを含有する被覆層により被覆された薬剤を含有する顆粒；および崩壊剤を含有する、速崩壊性製剤。
【請求項２】
薬剤を含有する顆粒がさらに結合剤を含有する、請求項１に記載の速崩壊性製剤。
【請求項３】
薬剤を含有する顆粒がさらにマスキング剤を含有する、請求項１に記載の速崩壊性製剤。
【請求項４】
薬剤を含有する顆粒がさらに可溶化剤を含有する、請求項１に記載の速崩壊性製剤。
【請求項５】
口腔内粘膜吸収用の製剤である請求項１～４のいずれかに記載の製剤。
【請求項６】
薬剤が（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドである、請求項５に記載の製剤。
【請求項７】
錠剤である、請求項５または６に記載の製剤。
【請求項８】
薬剤を含有する顆粒を製造する工程、
得られた顆粒上に、糖または糖アルコールを含有する被覆層を形成する工程、
当該被覆された顆粒を、崩壊剤と混合した後、成形する工程を含む、
速崩壊性製剤の製造方法。
【請求項９】
薬剤として（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドを含有し；
血中移行後の該薬剤の未変化体と代謝物の比率が、経口投与したときの比率より大きくなる、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
【請求項１０】
薬剤として（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドを含有し；
血中移行後の該薬剤の未変化体と代謝物の比率が、経口投与したときの比率より大きくなり、
崩壊時間が３０秒以下である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
【請求項１１】
薬剤として（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドを含有し；
血中移行後の該薬剤の未変化体と代謝物の比率が、経口投与したときの比率より大きくなり、
崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
【請求項１２】
（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドおよびマスキング剤を含有し；
経口投与に比較して、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－イン

デノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されている、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
【請求項１３】
（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドおよびマスキング剤を含有し；
経口投与に比較して、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されており、
崩壊時間が３０秒以下である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
【請求項１４】
（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドおよびマスキング剤を含有し；
経口投与に比較して、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されており、
崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
【請求項１５】
（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド、糖または糖アルコール、および崩壊剤を含有し；
経口投与に比較して、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されており、
崩壊時間が３０秒以下である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
【請求項１６】
（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド、糖または糖アルコール、および崩壊剤を含有し；
経口投与に比較して、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されており、
崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
【請求項１７】
錠剤である、請求項９～１６のいずれかに記載の製剤。
【請求項１８】
フィルム、トローチ、溶液、懸濁液、凍結乾燥製剤、チューインガム、または、スプレー剤の形態である請求項９または１２に記載の製剤。
【請求項１９】
（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドをヒトに口腔内粘膜投与することを含む、

双極性障害の予防および／または治療方法。
【請求項２０】
口腔内粘膜投与が舌下投与またはバッカル投与である、請求項１９に記載の予防および／または治療方法。
【請求項２１】
１日あたり０．０５～１．０ｍｇの（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドが投与される、請求項１９に記載の予防および／または治療方法。
【請求項２２】
双極性障害がI型双極性障害である、請求項１９に記載の予防および／または治療方法。
【請求項２３】
双極性障害の予防および／または治療が、双極性障害に伴う、うつ症状の治療、もしくは、双極性障害の緩解期の維持、である請求項１９に記載の予防および／または治療方法。
【請求項２４】
（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドがヒトに対して口腔内粘膜投与されるための、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドを有効成分として含有する双極性障害の予防および／または治療薬。
【請求項２５】
口腔内粘膜投与が舌下投与またはバッカル投与である、請求項２４に記載の予防および／または治療薬。
【請求項２６】
１日あたり０．０５～１．０ｍｇの（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドが投与される、請求項２４に記載の予防および／または治療薬。
【請求項２７】
双極性障害がI型双極性障害である、請求項２４に記載の予防および／または治療薬。
【請求項２８】
双極性障害の予防および／または治療が、双極性障害に伴う、うつ症状の治療、もしくは、双極性障害の緩解期の維持、である請求項２４に記載の予防および／または治療薬。
【請求項２９】
ヒトに対して口腔内粘膜投与されることによる、双極性障害の予防および／または治療のための（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。
【請求項３０】
口腔内粘膜投与が舌下投与またはバッカル投与である、請求項２９に記載の（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。
【請求項３１】
１日あたり０．０５～１．０ｍｇの（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドが投与される、請求項２９に記載の（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。
【請求項３２】
双極性障害がI型双極性障害である、請求項２９に記載の（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。

【請求項３３】
双極性障害の予防および／または治療が、双極性障害に伴う、うつ症状の治療、もしくは、双極性障害の緩解期の維持、である請求項２９に記載の（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、崩壊性の改善された製剤、薬剤の生物学的利用能の改善された製剤およびその製造方法等に関する。
（発明の背景）
【０００２】
特許文献１には、平均粒子径が３０μｍ以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する錠剤、平均粒子径が３０μｍ以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤を含有する混合物を圧縮成形することを特徴とする錠剤の製造法が開示されている。
特許文献２には、アゴメラチンと、同時乾燥したラクトースおよびデンプンからなる顆粒とを含むことを特徴とする、アゴメラチンの固形口腔分散性医薬組成物が開示されている。
特許文献３には、アゴメラチンの、被覆された固体の口内分散性医薬組成物であって、アゴメラチンおよび口内分散性配合物を得ることを可能にする賦形剤を含む中心核または中心層、および口内分散性のコーティングを含むことを特徴とする医薬組成物が開示されている。
しかし、特許文献１～３には、マスキング剤や結合剤などの崩壊を妨げる成分を顆粒中に内包させることによる崩壊性などの製剤特性の向上については開示されていない。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【特許文献１】国際公開第１９９７／０４７２８７号パンフレット
【特許文献２】特表２００５－５２３２５３号公報
【特許文献３】特開２００７－１８２４４０号公報
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
本発明の目的は、崩壊性を改善することができる新規な製剤技術を提供することである。また、本発明の目的は、口腔内速崩壊性製剤として有用な製剤を提供することである。さらに、本発明の目的は、舌下投与された場合には速やかに崩壊することにより口腔内粘膜からの薬剤吸収を促進させ、薬剤の生物学的利用能を改善することができる製剤を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、崩壊を妨げる成分（マスキング剤、結合剤など）を造粒成分として粒中に内添し、該粒の表面を糖または糖アルコールでコーティングした後に、製剤化することで薬剤の崩壊性が改善され、かつ生物学的利用能が改善されることを見出して、本発明を完成するに至った。
【０００６】
すなわち、本発明は、次の通りである。
［１］糖または糖アルコールを含有する被覆層により被覆された薬剤を含有する顆粒；および崩壊剤を含有する、速崩壊性製剤。
（以下、製剤[１]と略称する場合がある。下記の[２]から[１８]についても同様である）

［２］薬剤を含有する顆粒がさらに結合剤を含有する、上記［１］に記載の速崩壊性製剤。
［３］薬剤を含有する顆粒がさらにマスキング剤を含有する、上記［１］に記載の速崩壊性製剤。
［４］薬剤を含有する顆粒がさらに可溶化剤を含有する、上記［１］に記載の速崩壊性製剤。
［４－１］崩壊時間が３０秒以下である、上記［１］～［４］のいずれかに記載の速崩壊性製剤。
［４－２］崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上である上記［１］～［４］のいずれかに記載の速崩壊性製剤。
【０００７】
本発明の「速崩壊性製剤」は、口腔内粘膜から薬剤を吸収させるための製剤としても優れている。具体的には、以下の通りである。
［５］口腔内粘膜吸収用の製剤である上記［１］～［４］のいずれかに記載の製剤。
［６］薬剤が（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド（一般名ラメルテオン；以下化合物Ａと略称する場合がある）である、上記［５］に記載の製剤。
［７］錠剤である、上記［５］または［６］に記載の製剤。
［８］薬剤を含有する顆粒を製造する工程、
得られた顆粒上に、糖または糖アルコールを含有する被覆層を形成する工程、
当該被覆された顆粒を、崩壊剤と混合した後、成形する工程を含む、
速崩壊性製剤の製造方法。
【０００８】
上記製剤[６]に加えて、本発明者らは、化合物Ａについて口腔内粘膜からの吸収に優れ、その生物学的利用能が向上した製剤を鋭意検討し、下記の発明を完成するに至った。
［９］薬剤として（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドを含有し；
血中移行後の該薬剤の未変化体と代謝物の比率（即ち、薬剤の未変化体／代謝物）が、経口投与したときの比率より大きくなる、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
［１０］薬剤として（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドを含有し；
血中移行後の該薬剤の未変化体と代謝物の比率が、経口投与したときの比率より大きくなり、
崩壊時間が３０秒以下である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
［１１］薬剤として（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドを含有し；
血中移行後の該薬剤の未変化体と代謝物の比率が、経口投与したときの比率より大きくなり、
崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
［１２］（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドおよびマスキング剤を含有し；
経口投与に比較して、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されている、

口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
［１３］（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドおよびマスキング剤を含有し；
経口投与に比較して、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されており、
崩壊時間が３０秒以下である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
［１４］（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドおよびマスキング剤を含有し；
経口投与に比較して、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されており、
崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
［１５］（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド、糖または糖アルコール、および崩壊剤を含有し；
経口投与に比較して、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されており、
崩壊時間が３０秒以下である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
［１６］（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド、糖または糖アルコール、および崩壊剤を含有し；
経口投与に比較して、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されており、
崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上である、
口腔内粘膜吸収用の、
製剤。
［１７］錠剤である、上記［９］～［１６］のいずれかに記載の製剤。
［１８］フィルム、トローチ、溶液、懸濁液、凍結乾燥製剤、チューインガム、またはスプレー剤の形態である上記［９］または［１２］に記載の製剤。
【０００９】
［１９］（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドをヒトに口腔内粘膜投与することを含む、双極性障害の予防および／または治療方法。
［２０］口腔内粘膜投与が舌下投与またはバッカル投与（より好ましくは舌下投与）である、上記［１９］に記載の予防および／または治療方法。
［２１］１日あたり０．０５～１．０ｍｇの（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドが投与される、上記［１９］に記載の予防および／または治療方法。
［２２］双極性障害がI型双極性障害である、上記［１９］に記載の予防および／または治療方法。

［２３］双極性障害の予防および／または治療が、双極性障害に伴う、うつ症状の治療、もしくは、双極性障害の緩解期の維持、である上記［１９］に記載の予防および／または治療方法。
［２４］（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドがヒトに対して口腔内粘膜投与されるための、（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドを有効成分として含有する双極性障害の予防および／または治療薬。
［２５］口腔内粘膜投与が舌下投与またはバッカル投与（より好ましくは舌下投与）である、上記［２４］に記載の予防および／または治療薬。
［２６］１日あたり０．０５～１．０ｍｇの（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドが投与される、上記［２４］に記載の予防および／または治療薬。
［２７］双極性障害がI型双極性障害である、上記［２４］に記載の予防および／または治療薬。
［２８］双極性障害の予防および／または治療が、双極性障害に伴う、うつ症状の治療、もしくは、双極性障害の緩解期の維持、である上記［２４］に記載の予防および／または治療薬。
［２９］ヒトに対して口腔内粘膜投与されることによる、双極性障害の予防および／または治療のための（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。
［３０］口腔内粘膜投与が舌下投与またはバッカル投与（より好ましくは舌下投与）である、上記［２９］に記載の（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。
［３１］１日あたり０．０５～１．０ｍｇの（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドが投与される、上記［２９］に記載の（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。
［３２］双極性障害がI型双極性障害である、上記［２９］に記載の（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。
［３３］双極性障害の予防および／または治療が、双極性障害に伴う、うつ症状の治療、もしくは、双極性障害の緩解期の維持、である上記［２９］に記載の（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。
［３４］（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドが、上記［５］～［７］、または［９］～［１８］に記載の製剤として投与される上記［１９］～［２３］に記載の予防および／または治療方法。
［３５］（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドが、上記［５］～［７］、または［９］～［１８］に記載の製剤として投与される上記［２４］～［２８］に記載の予防および／または治療薬。
［３６］（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミドが、上記［５］～［７］、または［９］～［１８］に記載の製剤として投与される上記［２９］～［３３］に記載の（Ｓ）－Ｎ－［２－（１，６，７，８－テトラヒドロ－２Ｈ－インデノ［５，４－ｂ］フラン－８－イル）エチル］プロピオンアミド。
【発明の効果】
【００１０】

本発明によれば、崩壊性に優れた速崩壊性製剤、薬剤の生物学的利用能の改善された製剤およびその製造方法などを提供することができる。

本発明の速崩壊性製剤[１]から[７]は、顆粒中に薬剤を含有させ、崩壊剤を顆粒外成分として配合することにより、崩壊剤との配合性が悪い薬剤（例えば、化合物Ａ等）を使用する場合であっても、崩壊剤の薬剤への影響を減らすことができるため、薬剤の安定性を向上させることができる。

本発明の速崩壊性製剤は、崩壊を妨げる成分（例えば、マスキング剤、結合剤等）を顆粒中に内包させることにより崩壊性を向上させることができる。また、崩壊を妨げる成分を糖または糖アルコールにより被覆することで製剤中への水の浸入経路を確保することにより、速い崩壊性が達成できる。また、本発明の速崩壊性製剤は薬剤を糖または糖アルコールで被覆することを特徴とするため、表面の疎水性が高い薬剤の場合でも親水性に表面改質することで、製剤からの薬剤の溶出性を改善できる。

本発明の速崩壊性製剤によれば、良好な崩壊性と良好な製剤硬度の両方を達成できる。

本発明の速崩壊性製剤[１]から[７]の内、本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤[５]から[７]は、薬剤を口腔内粘膜から吸収させることで、即効性が期待できる。

本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤は、経口投与時に初回通過効果を大きく受ける薬剤（例えば、化合物Ａ等）の血中濃度の向上により、生物学的利用能を向上させることができる。また、本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤は、そのような薬剤の吸収のばらつきを抑制することができ、延いては医薬としての有効性のばらつきを制御することができる。さらに、本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤は、そのような薬剤の生物学的利用能の向上により、薬剤の低用量化、製剤の小型化を達成できる。

本発明の製造方法によれば、上記効果を有する本発明の速崩壊性製剤[１]から[７]を製造することができる。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

以下に、本発明の速崩壊性製剤について、詳細に説明する。

本発明の速崩壊性製剤は、糖または糖アルコールを含有する被覆層により被覆された薬剤を含有する顆粒、および崩壊剤を含有する。

本発明に用いられる薬剤としては、特に限定されないが、例えば、解熱鎮痛消炎薬、向精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、胃腸薬、制酸剤、鎮咳去痰薬、血圧降下剤、糖尿病用薬、骨粗しょう症用薬、骨格筋弛緩薬または抗癌剤等が挙げられる。

本発明の速崩壊性製剤において、薬剤の含有量は、製剤全重量に対して、通常０．０３～５０重量％、好ましくは０．０３～２０重量％、さらに好ましくは０．０３～３重量％である。

【００１２】

本発明の速崩壊性製剤は、崩壊剤を顆粒外成分として配合することにより、崩壊剤との配合性が悪い薬剤を使用する場合であっても、崩壊剤の薬剤への影響を減らすことができるため、薬剤の安定性を向上させることができる。このように、本発明においては、薬剤として、崩壊剤との配合性が悪い薬剤（例えば、化合物Ａ等）を使用する場合に特に効果を発揮する。

化合物Ａは、米国特許第６０３４２３９号公報等に開示されている公知の睡眠障害治療剤であり、当該文献に記載の方法などの公知の方法によって製造することができる。

【００１３】

本発明の速崩壊性製剤は、糖または糖アルコールを含有する被覆層により被覆された薬剤を含有する顆粒に賦形剤を含有する。

該賦形剤としては、例えば、コーンスターチ等のデンプン類；乳糖、果糖、ブドウ糖、マンニトール（例、Ｄ－マンニトール）、ソルビトール（例、Ｄ－ソルビトール）、エリスリトール（例、Ｄ－エリスリトール）、ショ糖等の糖または糖アルコール：無水リン酸カルシウム、結晶セルロース、微結晶セルロース、カンゾウ末、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシ

ウムなどが挙げられ、コーンスターチ、Ｄ－マンニトール、結晶セルロースが好ましい。
該賦形剤の含有量は、製剤全重量に対して、通常１３～９４重量％、好ましくは５４～９４重量％、さらに好ましくは８１～９３重量％である。
【００１４】
本発明の速崩壊性製剤においては、薬剤を含有する顆粒中に、必要に応じて、さらに添加剤を含有していてもよい。
薬剤を含有する顆粒中に含有していてもよい添加剤としては、例えば、結合剤、マスキング剤、可溶化剤等が挙げられ、必要に応じて、組み合わせて用いてもよい。
該結合剤としては、例えば、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類、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、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、デンプン、アラビアゴム末、トラガント、カルメロース、アルギン酸ナトリウム、プルラン、グリセリン等が挙げられ、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、アルファー化デンプンが好ましい。
該結合剤の含有量は、製剤全重量に対して、通常０．５～２０重量％、好ましくは０．５～１５重量％、さらに好ましくは１～１０重量％である。
該マスキング剤としては、例えば、各種嬌味剤（ソーマチン、スクラロース、サッカリン、アスパルテーム、キシリトール、クエン酸、Ｌ－グルタミン酸ナトリウム等）、各種受容体拮抗剤（ベネコート、塩化ナトリウム等）、各種カチオンチャネル拮抗剤（Ｌ－アルギニン等）、各種包接化剤（α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン等）、各種フレーバー（ストロベリーフレーバー、ミントフレーバー、オレンジフレーバー、バニリン等）等が挙げられ、必要に応じて２つ以上を組み合わせて用いてもよい。
該マスキング剤の含有量は、製剤全重量に対して、通常０．０１～１０重量％、好ましくは０．０１～５重量％、さらに好ましくは０．０１～１重量％である。
該可溶化剤としては、例えば、各種水性溶媒（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等）、各種包接化剤（α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン等）、各種界面活性剤（ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン（１６０）ポリオキシプロピレン（３０）グリコール等）等が挙げられ、必要に応じて２つ以上を組み合わせて用いてもよい。
該可溶化剤の含有量は、製剤全重量に対して、通常２０重量％以下、好ましくは１５重量％以下、さらに好ましくは１０重量％以下である。
本発明の速崩壊性製剤においては、崩壊を妨げる成分（例えば、マスキング剤、結合剤、可溶化剤等）を顆粒中に内包させることにより崩壊性を向上させることができる。また、後述のように崩壊を妨げる成分を糖または糖アルコールにより被覆することで製剤中への水の浸入経路を確保することにより、速い崩壊性が達成できる。
【００１５】
本発明の速崩壊性製剤は、薬剤を含有する顆粒上に形成された被覆層に糖または糖アルコールを含有する。
該糖または糖アルコールとしては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、マンニトール（例、Ｄ－マンニトール）、ソルビトール（例、Ｄ－ソルビトール）、エリスリトール（例、Ｄ－エリスリトール）、ショ糖等が挙げられ、Ｄ－マンニトールが好ましい。
薬剤を含有する顆粒を糖または糖アルコールにより被覆することで製剤中への水の浸入経路を確保することにより、速い崩壊性が達成できる。また、製剤からの薬剤の溶出性を改善できる。
該被覆層に含有される糖の含有量は、製剤全重量に対して、通常５～２０重量％、好ましくは５～１５重量％、さらに好ましくは５～１０重量％である。
該被覆層に含有される糖アルコールの含有量は、製剤全重量に対して、通常５～２０重量％、好ましくは５～１５重量％、さらに好ましくは５～１０重量％である。
該被覆層に含有される糖および糖アルコールの含有量の総量としては、製剤全重量に対して、通常５～２０重量％、好ましくは５～１５重量％、さらに好ましくは５～１０重量

％である。

【００１６】

本発明の速崩壊性製剤においては、該被覆層に、必要に応じて、さらに添加剤を含有していてもよい。

該被覆層中に含有していてもよい添加剤としては、例えば、賦形剤、崩壊剤等が挙げられ、必要に応じて、組み合わせて用いてもよい。

該賦形剤としては、例えば、コーンスターチ等のデンプン類；無水リン酸カルシウム、結晶セルロース、微結晶セルロース、カンゾウ末、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられ、コーンスターチ、結晶セルロースが好ましい。

該崩壊剤としては、例えば、アミノ酸、デンプン、コーンスターチ、カルメロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等が挙げられ、クロスポビドン、カルメロースが好ましい。

【００１７】

本発明の速崩壊性製剤において、「糖または糖アルコールを含有する被覆層により被覆された薬剤を含有する顆粒」の平均粒子径は、通常５０μｍ～５００μｍ、好ましくは５０μｍ～３５５μｍ、さらに好ましくは５０μｍ～１５０μｍである。

本明細書において、平均粒子径とは、レーザー回折式粒度分布測定装置、SYMPATEC社：HELOS&RODOSなどにより測定した値とする。

【００１８】

本発明の速崩壊性製剤において、顆粒外成分として含有する崩壊剤としては、例えば、アミノ酸、デンプン、コーンスターチ、カルメロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等が挙げられ、クロスポビドン、カルメロースが好ましい。

該崩壊剤の含有量は、製剤全重量に対して、通常０．５～１５重量％、好ましくは１～１０重量％、さらに好ましくは２～５重量％である。

【００１９】

本発明の速崩壊性製剤において、顆粒外成分として含有してもよい滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク（精製タルク）、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられ、フマル酸ステアリルナトリウムが好ましい。

該滑沢剤の含有量は、製剤全重量に対して、通常０．５～２重量％、好ましくは０．５～１．５重量％、さらに好ましくは０．５～１重量％である。

【００２０】

本発明の速崩壊性製剤において、顆粒外成分として、必要に応じて、さらに添加剤を含有していてもよい。

該添加剤としては、例えば、上記で説明されたマスキング剤、可溶化剤等が挙げられ、必要に応じて、組み合わせて用いてもよい。

【００２１】

本発明の速崩壊性製剤は、薬剤の経口投与を目的としたいわゆる「口腔内崩壊製剤」として有用であるのみならず、口腔内粘膜吸収用の製剤（特に、舌下製剤、バッカル製剤）として好適である。

本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤は、口腔内粘膜から吸収させることで、即効性が期待できる。

本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤は、経口投与時に初回通過効果を大きく受ける薬剤（例えば、化合物Ａ）を使用する場合に、特に効果を発揮する。本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤は、そのような薬剤の血中濃度の向上により、生物学的利用能を

向上させることができる。また、本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤は、そのような薬剤の吸収のばらつきを抑制することができ、延いては医薬としての有効性のばらつきを制御することができる。さらに、本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤は、そのような薬剤の生物学的利用能の向上により、薬剤の低用量化、製剤の小型化を達成できる。

本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤は、特に、薬剤として化合物Ａを使用する場合、血中移行後の薬剤の未変化体と代謝物の比率が、経口投与したときの比率より大きくなるという効果を有する。また、本発明の口腔内粘膜吸収用の速崩壊性製剤によれば、経口投与に比較して、化合物Ａの生物学的利用能を約１０倍以上に改善することが可能である。

【００２２】

本発明の速崩壊性製剤の剤形は、特に限定されないが、錠剤が好ましい。

【００２３】

本発明の速崩壊性製剤が錠剤である場合、製剤の重量は、２０～２００ｍｇ程度が好ましい。

【００２４】

本発明の速崩壊性製剤が錠剤である場合、絶対硬度は、通常１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上、好ましくは１．５Ｎ／ｍｍ^{2}以上、さらに好ましくは２．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上である。本発明の速崩壊性製剤が錠剤である場合、絶対硬度は、通常５．０Ｎ／ｍｍ^{2}以下である。

【００２５】

本発明の速崩壊性製剤が錠剤である場合、崩壊時間は、通常３０秒以下、好ましくは１５秒以下、さらに好ましくは１０秒以下である。本発明の速崩壊性製剤が錠剤である場合、崩壊時間は、通常１秒以上である。

【００２６】

本発明の速崩壊性製剤においては、前述の通り、崩壊を妨げる成分を顆粒中に内包させることにより崩壊性を向上させることができ、また、崩壊を妨げる成分を糖または糖アルコールにより被覆することで製剤中への水の浸入経路を確保することにより、速い崩壊性が達成できる。従って、本発明の速崩壊性製剤においては、上記のような高い絶対硬度に成形した場合でも、良好な崩壊性を有する。このように、本発明の速崩壊性製剤によれば、良好な崩壊性と良好な製剤硬度の両方を達成できる。

本発明の速崩壊性製剤において、好ましくは、崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上である。

【００２７】

本発明の速崩壊性製剤は、製剤技術分野で慣用の方法で製造することができる。例えば、以下に示す本発明の速崩壊性製剤の製造方法により好適に製造することができる。

本発明の速崩壊性製剤の製造方法は、

工程（１）：薬剤を含有する顆粒を製造する工程、

工程（２）：得られた顆粒上に、糖または糖アルコールを含有する被覆層を形成する工程、

工程（３）：当該被覆された顆粒を、崩壊剤と混合した後、成形する工程

を含む。

【００２８】

工程（１）～（３）において、必要に応じて、さらに添加剤を添加してもよい。工程（１）～（３）で用いられる「薬剤」、「糖」、「糖アルコール」、「崩壊剤」、「添加剤」の種類、量としては、上記速崩壊性製剤について例示した種類、量が挙げられる。工程（２）によって得られる被覆された顆粒の粒子径は、上記速崩壊性製剤の「糖または糖アルコールを含有する被覆層により被覆された薬剤を含有する顆粒」の粒子径について例示した範囲が挙げられる。

工程（１）の顆粒の製造と工程（２）の被覆層の形成とを同時に行うこともできる。

【００２９】

例えば、具体的に以下のように製造することができる。

糖または糖アルコール（例えば、Ｄ－マンニトール等）を適当な溶媒（例えば、水等）に溶解してコーティング液を得る。

薬剤（例えば、化合物Ａ等）および任意の添加剤（例えば、Ｄ－マンニトール、結晶セルロース等の賦形剤、部分アルファー化デンプン等の結合剤等）を混合し、混合物を得る。得られた混合物に、該コーティング液を噴霧しながら、造粒し、乾燥して造粒末（被覆された顆粒）を得る。得られた造粒末（被覆された顆粒）は、必要に応じて整粒してもよい。

得られた被覆された顆粒、崩壊剤（例えば、クロスポビドン等）および任意の添加剤（例えば、フマル酸ステアリルナトリウム等の滑沢剤等）を混合し、混合末を得る。得られた混合末を圧縮成形し、錠剤を得る。

【００３０】

ここで、混合（造粒、乾燥、整粒等を含む）は、例えば、Ｖ型混合機、タンブラー混合機（ＴＭ－３０、ＴＭ－１５Ｓ；昭和化学機械工作所：ＴＭ２０－０－０；末広化工機株）、高速攪拌造粒機（ＦＭ－ＶＧ－１０；パウレック社）、万能練合機（畑鉄工所）、流動層造粒乾燥機（ＬＡＢ－１、ＦＤ－３Ｓ、ＦＤ－３ＳＮ、ＦＤ－５Ｓ；パウレック）、箱形真空乾燥機（楠木機械）、パワーミル粉砕機（Ｐ－３；昭和化学機械工作所）、遠心転動造粒機（ＣＦ－ｍｉｎｉ、ＣＦ－２６０、ＣＦ－３６０；フロイント産業株式会社）、乾式造粒機、噴霧乾燥造粒機、転動造粒装置（ＭＰ－１０；パウレック）などの製剤機械を用いて行われる。

被覆は、例えば、遠心転動造粒機（ＣＦ－ｍｉｎｉ、ＣＦ－２６０、ＣＦ－３６０；フロイント産業株式会社）、転動造粒装置（ＭＰ－１０；パウレック）、一般的な流動層コーティング装置、ワースタータイプのコーティング装置などの製剤機械を用いて行われる。

圧縮成形は、例えば、単発錠剤機（菊水製作所）、ロータリー式打錠機（アクエリアス３６Ｋ、アクエリアス２Ｌ；菊水製作所）、オートグラフ（ＡＧ－５０００Ｂ、島津製作所）などを用い、通常１～３０ｋＮの圧力で打錠することにより行われる。

【００３１】

上記の「本発明の速崩壊性製剤」の化合物Ａへの適用に加えて、本発明者らは、化合物Ａについて口腔内粘膜からの吸収に優れ、その生物学的利用能が向上した製剤を鋭意検討し、下記の発明を完成するに至った。

【００３２】

即ち、本発明は、薬剤として化合物Ａを含有し；血中移行後の薬剤の未変化体と代謝物の比率が、経口投与したときの比率より大きくなることを特長とする、口腔内粘膜吸収用の、製剤（製剤[９]から[１１]並びに[１７]、[１８]）（以下、本発明の製剤（Ａ）と略称する場合がある。）にも関する。

製剤（Ａ）で剤形が錠剤である場合において、崩壊時間が３０秒以下であることが好ましい。製剤（Ａ）で剤形が錠剤である場合において、崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上であることがさらに好ましい。

なお、前述した製剤[５]から[７]も、当該「製剤（Ａ）」に包含されるものである。

【００３３】

本発明は、化合物Ａを含有し、経口投与に比較して、化合物Ａの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されている、口腔内粘膜吸収用の、製剤（製剤[１２]から[１８]）（以下、本発明の製剤（Ｂ）と略称する場合がある。）にも関する。ここで、「約」は、５％の誤差範囲を意味する。なお、通常約３０倍以下、より詳細には、約２０倍以下の範囲内になる。

製剤（Ｂ）で剤形が錠剤である場合において、崩壊時間が３０秒以下であることが好ましい。製剤（Ｂ）で剤形が錠剤である場合において、崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上であることがさらに好ましい。

なお、前述した製剤[５]から[７]も、当該「製剤（Ｂ）」に包含されるものである。

ここで、「経口投与に比較して、化合物Ａの生物学的利用能が約１０倍以上に改善され

ている」か否かは、以下のとおり評価される。
静脈、経口、口腔内粘膜に各製剤を投与し、各経時時間後の血漿中濃度を測定し、台形公式により血漿中濃度下面積（ＡＵＣ）を計算する。また、生物学的利用能（ＢＡ）を、次式により算出する。
ここでは、ＢＡ（％）＝（経口もしくは口腔内粘膜投与ＡＵＣ／静脈投与ＡＵＣ）×１００である。
算出された口腔内粘膜投与のＢＡの、算出された経口投与のＢＡに対する比率（即ち、口腔内粘膜投与のＢＡ／経口投与のＢＡ）を算出する。
このとき、「口腔内粘膜投与のＢＡの、経口投与のＢＡに対する比率」が１０以上の値を示す場合に、「経口投与に比較して、化合物Ａの生物学的利用能が約１０倍以上に改善されている」と評価される。
試験に供される具体的な製剤や試験方法については、後述の試験例３を参照すればよい。但し、実質的に同様の評価が可能であれば、試験例３の方法には限定されない。
本発明は、化合物Ａを含有し、血中移行後の薬剤の未変化体と代謝物の比率が、経口投与したときの比率より大きくなる、口腔内粘膜吸収用の製剤（製剤[９]から[１１]）（以下、本発明の製剤（Ｃ）と略称する場合がある。）にも関する。
「比率より大きくなる」とは、具体的には、約５倍以上、好ましくは、約１０倍以上となることを意味する。なお、通常約３０倍以下、より詳細には、約２０倍以下の範囲内になる。ここで、「約」は、５％の誤差範囲を意味する。
製剤（Ｃ）で剤形が錠剤である場合において、崩壊時間が３０秒以下であることが好ましい。製剤（Ｃ）で剤形が錠剤である場合において、崩壊時間が３０秒以下であり、かつ、絶対硬度が１．０Ｎ／ｍｍ^{2}以上であることがさらに好ましい。
なお、前述した製剤[５]から[７]も、当該「製剤（Ｃ）」に包含されるものである。
ここで、「血中移行後の薬剤の未変化体と代謝物の比率が、経口投与したときの比率より大きい」か否かは、以下のとおり評価される。
経口、口腔内粘膜に各製剤を投与し、各経時時間後の未変化体並びに代謝物双方の血漿中濃度を測定し、台形公式により双方の血漿中濃度下面積（ＡＵＣ）を計算する。各製剤での未変化体と代謝物の比率（即ち、未変化体のＡＵＣ／代謝物のＡＵＣ）を算出する。
このとき、経口投与時の比率よりも口腔内粘膜投与時の比率が大きい場合に、「血中移行後の薬剤の未変化体と代謝物の比率が、経口投与したときの比率より大きい」と評価される。
試験に供される具体的な製剤や試験方法については、後述の試験例４を参照すればよい。但し、実質的に同様の評価が可能であれば、試験例４の方法には限定されない。

【００３４】
製剤（Ａ）、製剤（Ｂ）および製剤（Ｃ）の剤形は、口腔内粘膜から投与することが可能な剤形であれば特に限定されないが、例えば、錠剤（例、舌下錠、バッカル錠）、フィルム、トローチ、溶液、懸濁液、凍結乾燥製剤、チューインガム、スプレー剤等が挙げられ、中でも錠剤が好ましい。
製剤（Ａ）、製剤（Ｂ）および製剤（Ｃ）で用いられる「化合物Ａ」、「マスキング剤」、「糖」、「糖アルコール」、「崩壊剤」の種類、量としては、上記速崩壊性製剤について例示した種類、量が挙げられる。

【００３５】
本明細書において、絶対硬度とは、単位面積当たりの硬度であり、次の式により定義される。
絶対硬度（Ｎ／ｍｍ^2）＝硬度（Ｎ）／（厚み（ｍｍ）× 直径（ｍｍ））
本発明において、錠剤硬度は、錠剤破壊強度測定機（ＴＨ－３０３ＭＰ、富山産業株式会社）を用いて測定することができる。

【００３６】
本明細書において、崩壊時間とは、口腔内速崩壊錠用の崩壊試験機（ＯＤＴ－１０１、富山産業株式会社）を用いて測定した値である。

【００３７】
製剤（Ａ）～（Ｃ）は、例えば、「本発明の速崩壊性製剤」について説明された製造法に準じて製造することができる。特に、製剤（Ａ）～（Ｃ）の剤形が錠剤である場合に、該製造法が好ましい。なお、その他の口腔内崩壊性製剤の技術を適用することも可能である。
製剤（Ａ）～（Ｃ）で剤形がフィルムである場合、以下のような慣用の方法に従って製造すれば良い。例えば、薬剤、フィルム担体、および必要に応じて使用される他のフィルム担体等を含有する塗工液（溶液または懸濁液、溶媒は、例えば精製水）を保持基材面に塗布または噴霧した後、これを乾燥させて製造することができる（特許第３４６０５３８号公報）。
製剤（Ａ）～（Ｃ）で剤形が凍結乾燥製剤である場合、以下のような慣用の方法に従って製造すれば良い。例えば、薬剤、ポリマー、糖類等を配合し、溶解後凍結乾燥することにより製造することができる（Manufacturing Chemist（マニュファクチュアリング ケミスト），Feb. 36 (1990)）。
製剤（Ａ）～（Ｃ）で剤形がチューインガムである場合、以下のような慣用の方法に従って製造すれば良い。例えば、ガムベース用樹脂を主成分とし、ワックス、乳化剤、充填剤からなるガムベースに、薬剤、甘味料、香料、着色料、軟化剤、矯味物質等の添加剤を加え、ニーダーを用いて均一に混練した後、板状、ブロック状などの加工を施して製造することができる（特開２００９－１３６２４０号公報）。
製剤（Ａ）～（Ｃ）で剤形がトローチである場合、錠剤の通常製法に従って製造すれば良い。
製剤（Ａ）～（Ｃ）で剤形が溶液もしくは懸濁液である場合、液剤の通常製法に従って製造すれば良い。
製剤（Ａ）～（Ｃ）で剤形がスプレー剤である場合、スプレー剤の通常製法に従って製造すれば良い。
【００３８】
本発明の製剤は、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）、特にヒトに対し、安全に投与することができる。
【００３９】
本発明の製剤の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なる。例えば、成人に対し、薬剤として化合物Ａを含む口腔内粘膜吸収用製剤として投与する場合、化合物Ａの投与量が、約０．０００２～約０．０２ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは約０．０００２～約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重、さらに好ましくは約０．０００２～約０．００５ｍｇ／ｋｇ体重、最も好ましくは約０．０００２～約０．００４ｍｇ／ｋｇ体重であって、１日１ないし数回に分けて投与することができる。
【００４０】
双極性障害の患者においては、メラトニン分泌が減少し、サーカディアンリズムに障害が生じていることが知られている。化合物Ａは、優れたメラトニン受容体アゴニストであり、メラトニンにより影響を受ける可能性のある疾患の予防・治療に有効であると考えられている。実際、化合物Ａは、経口投与での臨床評価において、双極性障害の治療（特に緩解期の維持）に有効であることが示唆されている。
上記の通り、本発明により、化合物Ａについて口腔内粘膜からの吸収に優れ、その生物学的利用能が向上した製剤が提供されることにより、より有効な双極性障害の予防および／または治療方法、およびより有効な双極性障害の予防および／または治療薬が提供されることとなる。
即ち、化合物Ａを双極性障害を罹患している患者に口腔内粘膜投与することにより、双極性障害を予防および／または治療することが可能となる。具体的には、本発明の製剤を適宜ヒトに投与することにより当該予防および／または治療を行うことができる。
ここで、化合物Ａの投与ルートとしては、舌下投与またはバッカル投与が好ましく、舌下投与が特に好ましいものである。

化合物Ａの投与量は、前述の範囲のものが挙げられるが、例えば、舌下錠またはバッカル錠として投与する場合には、１錠あたり０．０５～１．５ｍｇ（好ましくは、０．０５～１．０ｍｇ、より好ましくは、０．１～１．０ｍｇ、最も好ましくは、０．１ｍｇ、０．４ｍｇおよび０．８ｍｇ）の化合物Ａを含有する錠剤を１日１～３回１錠（好ましくは、１回）患者に投与することが好ましい。

対象疾患としては、特にI型双極性障害が有効である。中でも、「双極性障害に伴う、うつ症状（特に、急性のうつ症状）の治療」、並びに「双極性障害の緩解期の維持」にとりわけ有効である。

「化合物Ａの口腔内粘膜投与による双極性障害の予防および／または治療」を行うに際しては、他の双極性障害の予防および／または治療のための薬剤と併用してもよい。該「化合物Ａ」との併用において使用される他の双極性障害の予防および／または治療のための薬剤（以下、「併用薬剤」という。）としては、気分安定薬（例えば、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、等）、抗精神病薬（例えば、クエチアピン、オランザピン、等）、これらから選択される１又は２以上の薬剤の組合せが含まれる。これらに加えて、ＳＳＲＩ（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）（例えば、フルボキサミン、パロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、シタロプラム、等）の１又は２種以上を、「化合物Ａ」及び前述の「併用薬剤」と組み合せて投与することもできる。

「併用薬剤」の投与形態は、特に限定されず、投与時に、「化合物Ａ」と「併用薬剤」が組み合わされていればよい。そのような投与形態の例には、以下が含まれる。：

（１）「化合物Ａ」と「併用薬剤」とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、

（２）「化合物Ａ」と「併用薬剤」とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、

（３）「化合物Ａ」と「併用薬剤」とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、

（４）「化合物Ａ」と「併用薬剤」とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、

（５）「化合物Ａ」と「併用薬剤」とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、「化合物Ａ」→「併用薬剤」の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

「併用薬剤」の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として決定することができ、また、投与対象、投与ルート、疾患の重症度、組み合わせなどにより適宜選択することができる。

該「併用薬剤」は、臨床上用いられているのと同じ投与形態で、またはこの併用治療のために適した異なる投与形態で投与することができる。

化合物Ａが、ヒト対象に対して口腔内粘膜投与される場合、その血中動態は内因性メラトニンのそれとほとんど同じであり、それゆえ化合物Ａは、既存の薬物、さらにはメラトニン／他のメラトニンアゴニストよりも、双極性患者において乱されていると考えられているサーカディアンリズムを、よりよく調整することができる。このように、化合物Ａは、双極性障害に対して既存の薬物よりも優れた効果を示すことが期待できる。また、このサーカディアンリズム調整効果は、双極性患者におけるサーカディアンリズムおよび／または睡眠／覚醒周期をよりよく正常化することにつなげることもできる。

【実施例】

【００４１】

以下に、実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。なお、以下の実施例および比較例において、製剤添加剤（例、D-マンニトール、結晶セルロース、など）としては、日本薬局方（第１５改正）あるいは医薬品添加物規格2003適合品を用いた。

【００４２】

実施例１

（１）精製水２５５０ｇにＤ－マンニトール（ＰＥＡＲＬＩＴＯＬ５０Ｃ、ロケット社）

４５０．０ｇを溶解してコーティング液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＦＤ－５Ｓ、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ　１５０．５ｇ、Ｄ－マンニトール３０６８ｇ、結晶セルロース（セオラスＰＨ－１０１、旭化成株式会社）１１２．５ｇ、および部分アルファー化デンプン（ＰＣＳ、旭化成株式会社）４５０．０ｇを均一に混合した後、コーティング液３０００ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉砕機（Ｐ－３、昭和化学機械工作所）を用い、１．５ｍｍφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。

（２）得られた整粒末１６９２ｇにクロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　ＣＬ－Ｆ、ＢＡＳＦ株式会社）９０ｇおよびフマル酸ステアリルナトリウム（ＰＲＵＶ、ＪＲＳ　ＰＨＡＲＭＡ）１８ｇを加え、タンブラー混合機（ＴＭ－３０、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末を得た。

（３）混合末をロータリー式打錠機（アクア０８２４２Ｌ２ＪＩ、菊水製作所）で４ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：４ｋＮ、１錠あたりの重量：３０ｍｇ）し、錠剤を得た。

【００４３】

製剤（３０ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	１．０　ｍｇ
Ｄ－マンニトール（顆粒中）	２０．４５　ｍｇ
Ｄ－マンニトール（被覆層中）	３．０　ｍｇ
結晶セルロース	０．７５　ｍｇ
部分アルファー化デンプン	３．０　ｍｇ
クロスポビドン	１．５　ｍｇ
フマル酸ステアリルナトリウム	０．３　ｍｇ
計	３０　ｍｇ

【００４４】

比較例１

精製水３５ｇ中にポリエチレングリコール４００（ＰＥＧ４００）（和光純薬工業株式会社）を１５ｇ溶解させることでＰＥＧ４００溶液を調製した。ＰＥＧ４００溶液５０ｍｌに化合物Ａ　１２．５ｍｇを添加し、攪拌および超音波照射した後、水系フィルター（０．４５μｍ）でろ過した。得られた化合物Ａ溶液を１ｍｌずつ小分けした。

【００４５】

製剤（１ｍｌあたり）の組成

化合物Ａ	０．２５　ｍｇ
ＰＥＧ４００	３００．０　ｍｇ
精製水	７００．０　ｍｇ
計	１０００．２５　ｍｇ

【００４６】

比較例２

（１）精製水６２７ｇにヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－Ｌ、日本曹達株式会社）４０ｇを溶解して結合液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＭＰ－０１、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ　２．５ｇ、乳糖（ＤＭＶ株式会社）１０５３．５ｇ、およびコーンスターチ（日本コーンスターチ株式会社）１６０ｇを均一に混合した後、結合液６６７ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒物を１６メッシュ（目開き１．０ｍｍ）の篩で篩過し整粒末を得た。

（２）得られた整粒末６２８ｇにコーンスターチ１７ｇおよびステアリン酸マグネシウム５ｇを加え、袋混合することにより、混合末を得た。

（３）混合末をロータリー式打錠機（小型打錠機、菊水製作所）で４ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：７ｋＮ、１錠あたりの重量：１３０ｍｇ）し、錠剤（素錠）を得た。

（４）精製水１９８ｇにヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＴＣ－５Ｒ）２２．４４ｇとコポビドン（Ｃｏｐｏｖｉｄｏｎｅ）４．５ｇを溶解、分散して、分散液Ｉを得た。精製水４５０ｇに酸化チタン２５ｇおよび黄色三二酸化鉄０．５ｇを分散して、分散液Ｉ

Ｉを調製した。分散液Ｉに分散液ＩＩを加え、撹拌混合し、コーティング液を得た。コーティング機（ハイコーターＨＣ－ＬＡＢ０、フロイント産業株式会社）を用いて、（３）で得た素錠に該素錠の重量が１錠あたり５ｍｇ増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。

【００４７】

製剤（１３５ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	０．２５ ｍｇ
乳糖	１０５．３５ ｍｇ
コーンスターチ	１９．４ ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	４．０ ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１．０ ｍｇ
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	３．７４ ｍｇ
コポビドン	０．７５ ｍｇ
酸化チタン	０．５ ｍｇ
黄色三二酸化鉄	０．０１ ｍｇ
計	１３５ ｍｇ

【００４８】

実施例２

（１）精製水６８０ｇにＤ－マンニトール（ＰＥＡＲＩＴＯＬ５０Ｃ、ロケット社）１２０ｇを溶解してコーティング液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＭＰ－０１、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ １０ｇ、Ｄ－マンニトール８４８ｇ、結晶セルロース（セオラスＰＨ－１０１、旭化成株式会社）３０ｇ、および部分アルファー化デンプン（ＰＣＳ、旭化成株式会社）１２０ｇを均一に混合した後、コーティング液８００ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒物を１６メッシュ（目開き１．０ｍｍ）の篩で篩過し整粒末を得た。

（２）得られた整粒末２８．２ｇとクロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ＣＬ－Ｆ、ＢＡＳＦ株式会社）１．５ｇおよびフマル酸ステアリルナトリウム０．３ｇをガラス瓶中で混合した。得られた混合物をオートグラフ（島津製作所製、ＡＧ－５０００Ｂ）で４ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：３ＫＮ／杵、錠剤１錠あたりの重量：３０ｍｇ）し、下記組成の素錠を得た。

【００４９】

製剤（３０ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	０．２５ ｍｇ
Ｄ－マンニトール（顆粒中）	２１．２ ｍｇ
Ｄ－マンニトール（被覆層中）	３．０ ｍｇ
結晶セルロース	０．７５ ｍｇ
部分アルファー化デンプン	３．０ ｍｇ
クロスポビドン	１．５ ｍｇ
フマル酸ステアリルナトリウム	０．３ ｍｇ
計	３０ ｍｇ

【００５０】

比較例３

精製水１１０ｇ中にＰＥＧ４００（和光純薬工業株式会社）を６０ｇ溶解させることでＰＥＧ４００溶液を調製した。ＰＥＧ４００溶液１００ｍｌに化合物Ａ １００．０ｍｇを添加し、撹拌および超音波照射した後、水系フィルター（０．４５μｍ）でろ過した。得られた化合物Ａ溶液を１ｍｌずつ小分けした。

【００５１】

製剤（１ｍｌあたり）の組成

化合物Ａ	１．０ ｍｇ
ＰＥＧ４００	３５２．９ ｍｇ

精製水	６４７．１	ｍｇ
計	１００１	ｍｇ

【００５２】

比較例４

（１）精製水１０２３０ｇにヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－Ｌ、日本曹達株式会社）６６０ｇを溶解して結合液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＦＤ－Ｓ２、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ　１６５．３ｇ、乳糖（ＤＭＶ株式会社）１７２６０ｇ、およびコーンスターチ（日本コーンスターチ株式会社）２６４０ｇを均一に混合した後、結合液１０８９０ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。本造粒工程を２回行った。得られた造粒末の一部をパワーミル粉砕機（Ｐ－３、昭和化学機械工作所）を用い、１．５ｍｍφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。

（２）得られた整粒末３７４３０ｇにコーンスターチ１０１３ｇおよびステアリン酸マグネシウム２９８ｇを加え、タンブラー混合機（ＴＭ２０－０－０、末広化工機株）で混合することにより、混合末を得た。

（３）混合末をロータリー式打錠機（アクエリアス３６Ｋ、菊水製作所）で７ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：７ｋＮ、１錠あたりの重量：１３０ｍｇ）し、錠剤（素錠）を得た。

（４）精製水１６１５０ｇにヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＴＣ－５Ｒ、信越化学工業株式会社）１５４８ｇとコポビドン（Ｃｏｐｏｖｉｄｏｎｅ）３１０．５ｇを溶解、分散して、分散液Ｉを得た。精製水１８２２ｇに酸化チタン２０７ｇおよび黄色三二酸化鉄４．１４ｇを分散して、分散液ＩＩを調製した。分散液Ｉに分散液ＩＩを加え、撹拌混合し、コーティング液を得た。コーティング機（ハイコーターＨＣＦ－１００Ｎ、フロイント産業株式会社）を用いて、（３）で得た素錠に該素錠の重量が１錠あたり５ｍｇ増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。

【００５３】

製剤（１３５ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	１．０	ｍｇ
乳糖	１０４．６	ｍｇ
コーンスターチ	１９．４	ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	４．０	ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１．０	ｍｇ
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	３．７４	ｍｇ
コポビドン	０．７５	ｍｇ
酸化チタン	０．５	ｍｇ
黄色三二酸化鉄	０．０１	ｍｇ
計	１３５	ｍｇ

【００５４】

実施例３

（１）精製水６８０ｇにＤ－マンニトール（ＰＥＡＲＩＴＯＬ５０Ｃ、ロケット社）１２０ｇを溶解してコーティング液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＭＰ－０１、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ　４０ｇ、Ｄ－マンニトール８１８ｇ、結晶セルロース（セオラスＰＨ－１０１、旭化成）３０ｇ、および部分アルファー化デンプン（ＰＣＳ、旭化成）１２０ｇを均一に混合した後、コーティング液８００ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒物を１６メッシュ（目開き１．０ｍｍ）の篩で篩過し整粒末を得た。

（２）得られた整粒末２８．２ｇとクロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　ＣＬ－Ｆ、ＢＡＳＦ株式会社）１．５ｇおよびフマル酸ステアリルナトリウム０．３ｇをガラス瓶中で混合した。得られた混合物をオートグラフ（島津製作所製、ＡＧ－５０００Ｂ）で４ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：３ＫＮ／杵、錠剤１錠あたりの重量：３０ｍｇ）し、下記組成の素錠を得た。

【００５５】
製剤（３０ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	１．０	ｍｇ
Ｄ－マンニトール（顆粒中）	２０．４５	ｍｇ
Ｄ－マンニトール（被覆層中）	３．０	ｍｇ
結晶セルロース	０．７５	ｍｇ
部分アルファー化デンプン	３．０	ｍｇ
クロスポビドン	１．５	ｍｇ
フマル酸ステアリルナトリウム	０．３	ｍｇ
計	３０	ｍｇ

【００５６】
実施例４
５ｇの化合物Ａ、および２０ｇのCMECをアセトン：エタノール＝３：２混液５００ｍｌに溶解後、スプレードライヤー（Ｐｕｌｖｉｓ　Ｍｉｎｉ　Ｓｐｒａｙ、ヤマト科学株式会社）により噴霧乾燥して調製した。得られた固体分散体末は４０℃で１６時間真空乾燥した。固体分散末０．５ｇにＤ－マンニトール（ＰＥＡＲＩＴＯＬ１００ＳＤ、ロケット社）を１１．５ｇ添加し瓶混合した。得られた混合末を１２０ｍｇずつ小分けした。
【００５７】
製剤（１２０ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	１．０	ｍｇ
ＣＭＥＣ	４．０	ｍｇ
Ｄ－マンニトール	１１５．０	ｍｇ
計	１２０	ｍｇ

【００５８】
実施例５
精製水４２２．５ｇにヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（以下、ＨＰ－β－ＣｙＤともいう。）（ＫＬＥＰＴＯＳＥ　ＨＰＢ、ロケット社）を７５ｇ溶解させる。得られたＨＰ－β－ＣｙＤ水溶液に、化合物Ａ　２．５ｇを溶解してコーティング液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＭＰ－０１、株式会社パウレック）中で、Ｄ－マンニトール（ＰＥＡＲＬＩＴＯＬ５０Ｃ、ロケット社）２００ｇ、結晶セルロース（セオラスＰＨ－１０１、旭化成）７．５ｇを均一に混合した後、コーティング液５００ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒物を１６メッシュ（目開き１．０ｍｍ）の篩で篩過し整粒末を得た。得られた整粒末を１１４ｍｇずつ小分けした。
【００５９】
製剤（１１４ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	１．０	ｍｇ
ＨＰ－β－ＣｙＤ	３０．０	ｍｇ
Ｄ－マンニトール	８０．０	ｍｇ
結晶セルロース	３．０	ｍｇ
計	１１４	ｍｇ

【００６０】
実施例６
（１）精製水２５５０ｇにＤ－マンニトール（ＰＥＡＲＩＴＯＬ５０Ｃ、ロケット社）４５０ｇを溶解してコーティング液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＦＤ－５Ｓ、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ　３７．６ｇ、Ｄ－マンニトール３１８０ｇ、結晶セルロース（セオラスＰＨ－１０１、旭化成株式会社）１１２．５ｇ、および部分アルファー化デンプン（ＰＣＳ、旭化成株式会社）４５０ｇを均一に混合した後、コーティング液３０００ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉砕機（Ｐ－３、昭和化学機械工作所）を用い、１．５ｍｍφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。

（２）得られた整粒末１６９２ｇにクロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　ＣＬ－Ｆ、ＢＡＳＦ株式会社）９０ｇおよびフマル酸ステアリルナトリウム１８ｇを加え、タンブラー混合機（ＴＭ－１５Ｓ、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末を得た。
（３）混合末をロータリー式打錠機（アクエリアス２Ｌ、菊水製作所）で４ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：４ｋＮ、１錠あたりの重量：３０ｍｇ）し、下記組成の素錠を得た。

【００６１】
製剤（３０ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	０．２５　ｍｇ
Ｄ－マンニトール（顆粒中）	２１．２　ｍｇ
Ｄ－マンニトール（被覆層中）	３．０　ｍｇ
結晶セルロース	０．７５　ｍｇ
部分アルファー化デンプン	３．０　ｍｇ
クロスポビドン	１．５　ｍｇ
フマル酸ステアリルナトリウム	０．３　ｍｇ
計	３０　ｍｇ

【００６２】
実施例７
（１）精製水２５５０ｇにＤ－マンニトール（ＰＥＡＲＬＩＴＯＬ５０Ｃ、ロケット社）４５０ｇを溶解してコーティング液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＦＤ－５Ｓ、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ　１５０．５ｇ、Ｄ－マンニトール３０６８ｇ、結晶セルロース（セオラスＰＨ－１０１、旭化成株式会社）１１２．５ｇ、および部分アルファー化デンプン（ＰＣＳ、旭化成株式会社）４５０ｇを均一に混合した後、コーティング液３０００ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉砕機（Ｐ－３、昭和化学機械工作所）を用い、１．５ｍｍφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。
（２）得られた整粒末１６９２ｇにクロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　ＣＬ－Ｆ、ＢＡＳＦ株式会社）９０ｇおよびフマル酸ステアリルナトリウム１８ｇを加え、タンブラー混合機（ＴＭ－１５Ｓ、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末を得た。
（３）混合末をロータリー式打錠機（アクエリアス２Ｌ、菊水製作所）で４ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：４ｋＮ、１錠あたりの重量：３０ｍｇ）し、下記組成の素錠を得た。

【００６３】
製剤（３０ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	１．０　ｍｇ
Ｄ－マンニトール（顆粒中）	２０．４５　ｍｇ
Ｄ－マンニトール（被覆層中）	３．０　ｍｇ
結晶セルロース	０．７５　ｍｇ
部分アルファー化デンプン	３．０　ｍｇ
クロスポビドン	１．５　ｍｇ
フマル酸ステアリルナトリウム	０．３　ｍｇ
計	３０　ｍｇ

【００６４】
比較例５
（１）精製水１０２３０ｇにヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－Ｌ、日本曹達株式会社）６６０ｇを溶解して結合液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＦＤ－Ｓ２、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ　１３２０ｇ、乳糖（ＤＭＶ株式会社）１６１０４ｇ、およびコーンスターチ（日本コーンスターチ株式会社）２６４０ｇを均一に混合した後、結合液１０８９０ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。本造粒工程を２回行った。得られた造粒末の一部をパワーミル粉砕機（Ｐ－３、昭和化学機械工作所）

を用い、１．５ｍｍφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。
（２）得られた整粒末３７４３０ｇにコーンスターチ１０１３ｇおよびステアリン酸マグネシウム２９８ｇを加え、タンブラー混合機（ＴＭ２０－０－０、末広化工機株）で混合することにより、混合末を得た。
（３）混合末をロータリー式打錠機（アクエリアス３６Ｋ、菊水製作所）で７ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：７ｋＮ、１錠あたりの重量：１３０ｍｇ）し、錠剤（素錠）を得た。
（４）精製水１６１５０ｇにヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＴＣ－５Ｒ、信越化学工業株式会社）１５４８ｇとコポビドン（Ｃｏｐｏｖｉｄｏｎｅ）３１０．５ｇを溶解、分散して、分散液Ｉを得た。精製水１８２２ｇに酸化チタン２０７ｇおよび黄色三二酸化鉄４．１４ｇを分散して、分散液ＩＩを調製した。分散液Ｉに分散液ＩＩを加え、撹拌混合し、コーティング液を得た。コーティング機（ハイコーターＨＣＦ－１００Ｎ、フロイント産業株式会社）を用いて、（３）で得た素錠に該素錠の重量が１錠あたり５ｍｇ増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。

【００６５】

製剤（１３５ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	８．０　ｍｇ
乳糖	９７．６　ｍｇ
コーンスターチ	１９．４　ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	４．０　ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１．０　ｍｇ
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	３．７４　ｍｇ
コポビドン	０．７５　ｍｇ
酸化チタン	０．５　ｍｇ
黄色三二酸化鉄	０．０１　ｍｇ
計	１３５　ｍｇ

【００６６】

実施例８
（１）精製水２８９０ｇにＤ－マンニトール（ＰＥＡＲＩＴＯＬ５０Ｃ、ロケット社）５１０ｇを溶解してコーティング液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＦＤ－５Ｓ、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ　１７．０５ｇ、Ｄ－マンニトール３１１４ｇ、結晶セルロース（セオラスＰＨ－１０１、旭化成株式会社）１２７．５ｇ、および部分アルファー化デンプン（ＰＣＳ、旭化成株式会社）５１０ｇを均一に混合した後、コーティング液３４００ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部を丸篩（メッシュサイズ１．０ｍｍφ）を用いて篩過を行い、篩過末Aを得た。
（２）（１）と同じ工程を行い、篩過末Bを得た。
（３）得られた篩過末A３１４６．５ｇ、篩過末B３１４６．５ｇにクロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　ＣＬ－Ｆ、ＢＡＳＦ株式会社）３７５．０ｇ、アスパルテーム７５０ｇ、バニリン７．５ｇおよびフマル酸ステアリルナトリウム７５ｇを加え、タンブラー混合機（ＴＭ－６０Ｓ、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末を得た。
（４）混合末をロータリー式打錠機（アクエリアス2Ｌ、菊水製作所）で４ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：４ｋＮ、１錠あたりの重量：３０ｍｇ）し、下記組成の素錠を得た。

【００６７】

製剤（３０ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	０．１　ｍｇ
Ｄ－マンニトール（顆粒中）	１８．３２　ｍｇ
Ｄ－マンニトール（被覆層中）	３．０　ｍｇ
結晶セルロース	０．７５　ｍｇ
部分アルファー化デンプン	３．０　ｍｇ

クロスポビドン	１．５	ｍｇ
フマル酸ステアリルナトリウム	０．３	ｍｇ
アスパルテーム	３．０	ｍｇ
バニリン	０．０３	ｍｇ
計	３０	ｍｇ

【００６８】

実施例９

（１）精製水２８９０ｇにＤ－マンニトール（ＰＥＡＲＩＴＯＬ５０Ｃ、ロケット社）５１０ｇを溶解してコーティング液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＦＤ－５Ｓ、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ　６８．２０ｇ、Ｄ－マンニトール３０６３ｇ、結晶セルロース（セオラスＰＨ－１０１、旭化成株式会社）１２７．５ｇ、および部分アルファー化デンプン（ＰＣＳ、旭化成株式会社）５１０ｇを均一に混合した後、コーティング液３４００ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部を丸篩（メッシュサイズ１．０ｍｍφ）を用いて篩過を行い、篩過末Aを得た。

（２）（１）と同じ工程を行い、篩過末Bを得た。

（３）得られた篩過末A３１４６．５ｇ、篩過末B３１４６．５ｇにクロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　ＣＬ－Ｆ、ＢＡＳＦ株式会社）３７５．０ｇ、アスパルテーム７５０ｇ、バニリン７．５ｇおよびフマル酸ステアリルナトリウム７５ｇを加え、タンブラー混合機（ＴＭ－６０Ｓ、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末を得た。

（４）混合末をロータリー式打錠機（アクエリアス2Ｌ、菊水製作所）で４ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：４ｋＮ、１錠あたりの重量：３０ｍｇ）し、下記組成の素錠を得た。

【００６９】

製剤（３０ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	０．４	ｍｇ
Ｄ－マンニトール（顆粒中）	１８．０２	ｍｇ
Ｄ－マンニトール（被覆層中）	３．０	ｍｇ
結晶セルロース	０．７５	ｍｇ
部分アルファー化デンプン	３．０	ｍｇ
クロスポビドン	１．５	ｍｇ
フマル酸ステアリルナトリウム	０．３	ｍｇ
アスパルテーム	３．０	ｍｇ
バニリン	０．０３	ｍｇ
計	３０	ｍｇ

【００７０】

実施例１０

（１）精製水２８９０ｇにＤ－マンニトール（ＰＥＡＲＩＴＯＬ５０Ｃ、ロケット社）５１０ｇを溶解してコーティング液を調製した。流動層造粒乾燥機（ＦＤ－５Ｓ、株式会社パウレック）中で、化合物Ａ　１３６．４ｇ、Ｄ－マンニトール２９９５ｇ、結晶セルロース（セオラスＰＨ－１０１、旭化成株式会社）１２７．５ｇ、および部分アルファー化デンプン（ＰＣＳ、旭化成株式会社）５１０ｇを均一に混合した後、コーティング液３４００ｇを噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部を丸篩（メッシュサイズ１．０ｍｍφ）を用いて篩過を行い、篩過末Aを得た。

（２）（１）と同じ工程を行い、篩過末Bを得た。

（３）得られた篩過末A３１４６．５ｇ、篩過末B３１４６．５ｇにクロスポビドン（Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　ＣＬ－Ｆ、ＢＡＳＦ株式会社）３７５．０ｇ、アスパルテーム７５０ｇ、バニリン７．５ｇおよびフマル酸ステアリルナトリウム７５ｇを加え、タンブラー混合機（ＴＭ－６０Ｓ、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末を得た。

（４）混合末をロータリー式打錠機（アクエリアス2Ｌ、菊水製作所）で４ｍｍφの杵を用いて打錠（打錠圧：４ｋＮ、１錠あたりの重量：３０ｍｇ）し、下記組成の素錠を得た

。
【００７１】
製剤（３０ｍｇあたり）の組成

化合物Ａ	０．８　ｍｇ
Ｄ－マンニトール（顆粒中）	１７．６２　ｍｇ
Ｄ－マンニトール（被覆層中）	３．０　ｍｇ
結晶セルロース	０．７５　ｍｇ
部分アルファー化デンプン	３．０　ｍｇ
クロスポビドン	１．５　ｍｇ
フマル酸ステアリルナトリウム	０．３　ｍｇ
アスパルテーム	３．０　ｍｇ
バニリン	０．０３　ｍｇ
計	３０　ｍｇ

【００７２】
試験例１
実施例１で得られた錠剤について、錠剤硬度および崩壊時間を測定した。錠剤硬度は、錠剤破壊強度測定機（ＴＨ－３０３ＭＰ、富山産業株式会社）を用いて測定した（ｎ＝１０）。崩壊時間は、崩壊試験機（ＯＤＴ－１０１、富山産業株式会社）を用いて測定した（ｎ＝６）。結果を表１に示す。
【００７３】
崩壊試験機条件
回転数：５０ｒｐｍ
錘：１５ｍｍφ、１０ｇ
【００７４】
【表１】

硬度	２１Ｎ
絶対硬度	２．７３Ｎ/ｍｍ^2
崩壊	５．２４秒

【００７５】
試験例２
実施例１で得られた混合末について、溶出性を測定した。日局第２液５００ｍＬに、混合末を１５ｇ（化合物Ａ　５００ｍｇ相当）投入し、パドル法、回転数２５ｒｐｍ、３７℃により評価した。試料投入後、経時的（０．２５分、０．５分、０．７５分、１分、５分、１５分、３０分）に溶出液をサンプリングし、水系フィルター（０．４５μｍ）でろ過し、抽出液（水／アセトニトリル混液（１：１））で１０倍希釈して溶解し、次の条件で高速液体カラムクロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）法にて定量し溶解度を算出した。結果を表２に示す。
【００７６】
ＨＰＬＣ条件
検出器：紫外線吸光光度計、測定波長：２４０ｎｍ
カラム：ＹＭＣ－Ｐａｃｋ　ＯＤＳ－ＡＭ　ＡＭ－３０７、５μｍ、内径：４．６ｍｍ、長さ：７５ｍｍ
カラム温度：２５℃
移動相：０．０１ｍｏｌ／Ｌリン酸緩衝液／アセトニトリル混液（５：３）
流量：１．２ｍＬ／分
【００７７】

【表２】

時間（分）	化合物Ａ濃度（ｍｇ／ｍｌ）
０	０
０．２５	０．１０３
０．５	０．２１８
０．７５	０．２２５
１	０．２３７
５	０．２７３
１５	０．２７９
３０	０．２８０

【００７８】

試験例３

比較例１、３で得られた注射剤、比較例２、４で得られた経口錠、実施例２～５で得られた口腔内粘膜吸収用製剤について、カニクイザルに絶食条件下で静注、経口、舌下およびバッカル投与後の血中動態を測定した。投与前、５分、１０分、２０分、３０分、６０分、１２０分、２４０分および３６０分後の血漿中濃度を測定し、台形公式により血漿中濃度下面積（ＡＵＣ）を計算した。また、静注投与のＡＵＣに対する経口、舌下およびバッカル投与のＡＵＣの割合を計算することで生物学的利用能（ＢＡ）を算出した。結果を表３に示す。

【００７９】

【表３】

用量(mg)	投与経路	製剤	T_{max}(分)	C_{max}(ng/ml)	AUC(ng･分/ml)	BA(%)
0.25	静注	比較例１	9.0±6.5	63.4±14.1	2933.8±578.5	−
	経口	比較例２	132.0±130.1	0.4±0.1	54.4±22.6	1.9
	舌下	実施例２	34.0±15.2	12.5±5.9	1218.0±655.8	41.5
	バッカル	実施例６	36.0±18.0	22.7±12.3	1656.0±726.0	56.4
1	静注	比較例３	3.2±1.6	509.7±248.9	16889.5±2057.2	−
	経口	比較例４	8.0±13.0	0.8±1.2	21.3±35.8	0.1
	舌下	実施例３	28.0±4.5	38.5±12.8	3062.4±1129.9	18.1
		実施例４	42.0±16.0	31.4±8.6	3206.9±809.9	19.0
		実施例５	48.0±16.0	46.6±13.8	4568.4±1286.3	27.0
	バッカル	実施例７	36.0±12.0	87.1±21.2	5862.0±1038.0	34.7

【００８０】

試験例４

経口剤、口腔粘膜吸収用製剤について、ヒトに経口および舌下投与後の未変化体および活性代謝物Ｍ－ＩＩの血中動態を測定した。投与前、５分、１０分、１５分、２０分、３０分、４５分、６０分、９０分、１２０分、１８０分、２４０分、３６０分、４８０分、６００分、７２０分および１４４０分後の血漿中濃度を測定し、台形公式により血漿中濃度下面積（ＡＵＣ）を計算した。結果を表４に示す。

【００８１】

【表４】

測定物質	用量(mg)	投与経路	製剤	T_{max}(分)	C_{max}(ng/ml)	AUC(0-tlqc)(ng･分/ml)	AUC(0-inf)(ng･分/ml)
未変化体	8	経口	比較例８	45.0 (19.8-120.0)	4.76±5.19	364.8±383.0	334.2±347.6
	0.5	舌下	実施例６	15.0 (9.0-30.0)	4.74±1.52	215.4±64.6	223.8±67.1
活性代謝物 M-II	8	経口	比較例８	60.0 (30.0-180.0)	68.1±23.2	12495.0 ±4998.0	12747.0 ±5098.8
	0.5	舌下	実施例６	45.0 (15.0-60.0)	4.18±1.26	596.4±280.3	730.8±285.0

【００８２】

実施例１０

９９．５ｇの水に０．５ｇのメチルセルロース末を氷冷下で溶かし、得られた溶液１０ｍＬ中に化合物Ａ１００ｍｇを加えて攪拌し均一に分散させた。得られた懸濁液を、噴霧用デバイス（噴霧量：１００μＬ／回）に充填し、口腔内スプレー製剤を得た。

【００８３】

実施例１１

６０ｇの水に４０ｇのヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣｙＤ）を溶かし、得られた溶液１０ｍＬに化合物Ａ１００ｍｇを加えて攪拌溶解させた。得られた溶液を、噴霧用デバイス（噴霧量：１００μＬ／回）に充填し、口腔内スプレー製剤を得た。

【００８４】

実施例１２

エタノール１００ｍＬに化合物Ａ１００ｍｇ、ポリビニルピロリドン１ｇ及びヒドロキシプロピルセルロース１８ｇを加えて撹拌溶解させた。得られた溶液１ｍＬを、プラスチックシート上に展延乾燥し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

【００８５】

実施例１３

水とエタノールの混液（４：１）１００ｍＬ中に、化合物Ａ１００ｍｇ、Ｄ－マンニトール５ｇ、ヒドロキシプロピルセルロース１００ｍｇを加えて攪拌溶解させた。得られた溶液１ｍＬを塩化ビニール樹脂を内膜にしたブリスターパックのポケット中に分注し、－３０℃で凍結させた後、真空乾燥機を用いて乾燥を行い、口腔内速溶性凍結乾燥製剤を得た。

【産業上の利用可能性】

【００８６】

本発明によれば、薬剤の生物学的利用能の改善された新規な製剤およびその製造方法等を提供することができる。

化合物Ａを経鼻的に（鼻粘膜を通して）ヒト対象に投与する場合、上記に開示されたような口腔内粘膜投与の場合と同様に、双極性障害の予防および／または治療に有効であることが期待できる。化合物Ａは、例えばＷＯ０１／１５７３５に開示されるような処方の形態で投与することができる。

化合物Ａがヒト対象に投与される場合、双極性障害の予防および／または治療のために、吸入（例えば、噴霧器等）に適した剤形で投与することもできる。該剤形はこの技術分野における通常の製法に従って製造することができる。化合物Ａの投与量は、例えば、本願における製剤（Ａ）～（Ｃ）を参照して決定することができる。

【００８７】

本出願は、日本で出願された特願２０１１－００７３７１及び特願２０１１－２２７３３３を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　25/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　25/18	
Ａ６１Ｐ　25/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　25/24	

(72)発明者　永原　直樹
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号　武田薬品工業株式会社内

Ｆターム(参考) 4C076 AA31 AA41 BB02 BB22 CC01 DD38 DD47 DD67 EE16 EE31
EE38 EE45 FF06 FF34 FF35 GG12 GG14
4C086 AA01 AA02 AA10 BA05 MA02 MA03 MA05 MA35 MA41 MA56
MA57 NA11 NA20 ZA12 ZA18

【外国語明細書】
2014198723000001.pdf
2014198723000002.pdf
2014198723000003.pdf