

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7297685号
(P7297685)

(45)発行日 令和5年6月26日(2023.6.26)

(24)登録日 令和5年6月16日(2023.6.16)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4045(2006.01)	A 6 1 K	31/4045
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/70 (2006.01)	A 6 1 K	9/70
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32

請求項の数 28 (全16頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-570491(P2019-570491)	(73)特許権者	590002013 ソシエテ・デ・プロデュイ・ネスレ・エ ス・アー スイス, 1 8 0 0 ヴヴェイ, アヴェ ニュー ネスレ 5 5
(86)(22)出願日	平成30年6月15日(2018.6.15)	(74)代理人	100088155 弁理士 長谷川 芳樹
(65)公表番号	特表2020-524162(P2020-524162 A)	(74)代理人	100107456 弁理士 池田 成人
(43)公表日	令和2年8月13日(2020.8.13)	(74)代理人	100162352 弁理士 酒巻 順一郎
(86)国際出願番号	PCT/US2018/037698	(74)代理人	100140453 弁理士 戸津 洋介
(87)国際公開番号	WO2018/236678	(72)発明者	シャー, サイド エム. アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 8 7
(87)国際公開日	平成30年12月27日(2018.12.27)		最終頁に続く
審査請求日	令和3年6月9日(2021.6.9)		
(31)優先権主張番号	62/522,473		
(32)優先日	平成29年6月20日(2017.6.20)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 唾液中でメラトニンを可溶性にする酸性化剤を有する経口溶解メラトニン製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬剤形を含む組成物であって、前記医薬剤形は、口腔内唾液中で崩壊し、前記剤形が唾液中で溶解している間に前記唾液内でpHを4以下に維持するように構成され、前記剤形は、担体マトリックスにおいて治療有効量のメラトニン、崩壊剤、及び前記唾液に前記pHを与えるのに十分な量の酸を含み、崩壊剤の量は、前記唾液と接触してから10分以内に、前記剤形を前記唾液中で完全に崩壊させるのに十分であり、前記剤形は、舌下錠又はバツカル錠である、組成物。

【請求項 2】

前記剤形は、少なくとも20%w/wが酸であるバツカル錠又は舌下錠である、請求項1に記載の組成物。 10

【請求項 3】

前記剤形は、少なくとも6%w/wが崩壊剤であるバツカル錠である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記剤形は、少なくとも15%w/wが崩壊剤である舌下錠である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

前記メラトニンの治療有効量は、0.2mgから20mgである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 6】

前記剤形は錠剤であり、前記担体マトリックスは前記剤形の少なくとも45% w/wとして微結晶セルロースを含み、前記酸は、前記剤形の少なくとも20% w/wであり、前記崩壊剤は、前記剤形の少なくとも6% w/wである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 7】

前記酸はカルボン酸である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 8】

前記酸はクエン酸である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 9】

前記崩壊剤の量は、前記唾液と接触してから2分以内に、前記剤形を前記唾液中で完全に崩壊させるのに十分である、請求項1に記載の組成物。 10

【請求項 10】

前記崩壊剤の量は、前記唾液と接触してから1分以内に、前記剤形を前記唾液中で完全に崩壊させるのに十分である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 11】

前記剤形が唾液中で溶解している間に前記唾液内でpHを3.3以下に維持するように構成される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 12】

医薬剤形を含む組成物であって、前記医薬剤形は、唾液中で崩壊し、前記剤形が唾液中で溶解している間に前記唾液内でpHを4以下に維持するように構成され、前記剤形は、
0.2% w/wから20% w/wの治療有効量のメラトニンと、
45% w/wから68% w/wのフィラー、及び6% w/wから20% w/wの崩壊剤を含む担体マトリックスであり、崩壊剤の量は、前記唾液と接触してから10分以内に、前記剤形を前記唾液中で完全に崩壊させるのに十分である、担体マトリックスと、
20% w/wから30% w/wの酸であり、酸の量は、前記pHを前記唾液に与えるのに効果的である、酸と、

を含み、

前記剤形は、舌下錠又はバツカル錠である、組成物。 20

【請求項 13】

前記崩壊剤はクロスポビドンを含み、前記フィラーは微結晶セルロースを含み、前記酸はクエン酸を含む、請求項12に記載の組成物。 30

【請求項 14】

前記剤形は舌下錠であり、前記崩壊剤は、前記剤形の少なくとも15% w/wである、請求項12に記載の組成物。

【請求項 15】

前記メラトニンの治療有効量は0.2mgから20mgである、請求項12に記載の組成物。

【請求項 16】

前記酸はカルボン酸である、請求項12に記載の組成物。

【請求項 17】

前記酸はクエン酸である、請求項12に記載の組成物。 40

【請求項 18】

前記崩壊剤の量は、前記唾液と接触してから2分以内に、前記剤形を前記唾液中で完全に崩壊させるのに十分である、請求項12に記載の組成物。

【請求項 19】

前記崩壊剤の量は、前記唾液と接触してから1分以内に、前記剤形を前記唾液中で完全に崩壊させるのに十分である、請求項12に記載の組成物。

【請求項 20】

前記剤形が唾液中で溶解している間に前記唾液内でpHを3.3以下に維持するように構成される、請求項12に記載の組成物。 50

【請求項 2 1】

経口ストリップの医薬剤形を含む組成物であって、前記医薬剤形は、唾液中で崩壊し、前記ストリップが唾液中で溶解している間に前記唾液内で pH を 4 以下に維持するように構成され、前記剤形は、

0.2% w/w から 20% w/w の治療有効量のメラトニンと、

45% w/w から 90% w/w の水溶性ポリマー、及び 1% w/w から 20% w/w の可塑剤を含む担体マトリックスと、

5% w/w から 20% w/w の酸であり、酸の量は、前記 pH を前記唾液に与えるのに効果的である、酸と、

を含む、組成物。

10

【請求項 2 2】

前記ストリップは 1 mm 以下の厚さを有する、請求項 2.1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記剤形は、20% w/w から 30% w/w の界面活性剤をさらに含む、請求項 2.1 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記水溶性ポリマーは、前記剤形の 50% w/w から 70% w/w である、請求項 2.1 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記酸は、前記剤形の 8% w/w から 12% w/w である、請求項 2.1 に記載の組成物。

20

【請求項 2 6】

前記酸はカルボン酸である、請求項 2.1 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記酸はクエン酸である、請求項 2.1 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記ストリップが唾液中で溶解している間に前記唾液内で pH を 3.3 以下に維持するように構成される、請求項 2.1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

30

本発明は、経口溶解医薬剤形の分野に関し、特に、メラトニンを有する経口溶解医薬剤形に関する。

【0002】**関連出願の相互参照**

本願は、2017年6月20日に出願された米国仮出願第 62/522,473 号に対する優先権の利益を主張するものであり、その全体を参照により援用する。

【背景技術】**【0003】**

メラトニンは、体の睡眠/覚醒サイクルの調節に寄与する自然に産生されるホルモンである。体内で産生されるメラトニンの量は、1日のうちの時間次第である。内在性メラトニン値は、夕方に上昇し始め、深夜の時間帯にピークに達し、早朝に徐々に低下し始める。

40

【0004】

メラトニンには、特に睡眠に関連する多くの治療効果があることが知られており、不眠症及び時差ぼけ等の睡眠障害の治療に使用されてきた。また、時間の変化による明/暗サイクルの変化を説明するために、患者が概日時計をプログラムしなおすのに寄与するためにも使用されてきた。また、抗酸化剤として作用することも提唱されてきた。

【0005】

従来の経口メラトニン治療にはいくつかの問題がある。経口剤形は、低く変わりやすいバイオアベイラビリティを示しており、また、消化管を介して投与された場合には、血漿内への吸収に長時間要する恐れがある。これは、ある程度、メラトニンがまず剤形から放出

50

され、次に、血流に入る前に消化管の壁を通過しなければならないという事実による。

【0006】

経口的に溶解する経口剤形も存在するが、それ自体に欠点がある。経口的に溶解する経口剤形は、信頼性をもって測定することができない量のメラトニンを患者に提供することが多くある。患者が吸収する用量は、同じ製品が同じ患者又は異なる患者に投与された場合でさえも変わり得る。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【文献】Tollentino et al, Journal of Applied Oral Science, 19(2), pg. 90(2011)

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本明細書において記載されるメラトニン組成物は、メラトニンを口腔内に送達し、そこで、口腔粘膜を通して体内に吸収されるように処方される。唾液及び舌の高いpHを克服するために、この組成物は、口腔内のpHを下げる酸性化剤を含み、これが、メラトニンの経口溶解性を高める。口腔内でより可溶であることによって、メラトニンは、より容易に口腔粘膜を通過して血流に入ることができる。これは、従来の経口溶解メラトニン剤形と比較した場合に、血漿中のメラトニンの用量をより予測可能にすることができる。

20

【課題を解決するための手段】

【0009】

当該組成物の第1の例には医薬剤形が含まれ、この医薬剤形は、唾液中で崩壊し、剤形が唾液中で溶解している間に、唾液内でpHを4以下に維持するように構成される。この剤形は、担体マトリックスにおいて治療有効量のメラトニン、崩壊剤、及び唾液に上記のpHを与えるのに十分な量の酸を含んでもよい。崩壊剤の量は、唾液と接触してから10分以内に、剤形を唾液中で完全に崩壊させるのに十分な量である。

【0010】

この第1の例の剤形は、舌下錠、バツカル錠、及びポリマーストリップの少なくとも1つであってもよい。

30

【0011】

この第1の例の剤形がバツカル錠又は舌下錠である場合、少なくとも20% w/wが酸であってもよい。

【0012】

この第1の例の剤形がポリマーストリップである場合、少なくとも5% w/wが酸であってもよい。

【0013】

この第1の例の剤形がバツカル錠である場合、少なくとも6% w/wが崩壊剤であってもよい。

【0014】

この第1の例の剤形が舌下錠である場合、少なくとも15% w/wが崩壊剤であってもよい。

40

【0015】

この第1の例におけるメラトニンの治療有効量は、0.2mgから20mgであってもよい。

【0016】

この第1の例の剤形は錠剤であってもよく、担体マトリックスは剤形の少なくとも45% w/wとして微結晶セルロースを含み、酸は、剤形の少なくとも20% w/wであり、崩壊剤は、剤形の少なくとも6% w/wである。

【0017】

50

この第1の例における酸は、クエン酸等のカルボン酸であってもよい。

【0018】

この第1の例の剤形では、崩壊剤の量は、唾液と接触してから2分以内に、剤形を唾液中で完全に崩壊させるのに十分な量であり得る。

【0019】

この第1の例の剤形では、崩壊剤の量は、唾液と接触してから1分以内に、剤形を唾液中で完全に崩壊させるのに十分な量であり得る。

【0020】

当該組成物の第2の例には医薬剤形が含まれ、この医薬剤形は、唾液中で崩壊し、剤形が唾液中で溶解している間に、唾液内でpHを4以下に維持するように構成される。この剤形は、0.2% w/wから20% w/wの治療有効量のメラトニン；45% w/wから68% w/wのフィラー及び6% w/wから20% w/wの崩壊剤を含む担体マトリックス；を含む。崩壊剤の量は、唾液と接触してから10分以内に、剤形を唾液中で完全に崩壊させるのに十分な量である。剤形は、20% w/wから30% w/wの酸も含む。酸の量は、上記のpHを唾液に与えるのに効果的な量である。

10

【0021】

この第2の例の剤形は、舌下錠又はバツカル錠の少なくとも1つであってもよい。

【0022】

この第2の例の剤形では、崩壊剤はクロスポビドンを含んでもよく、フィラーは微結晶セルロースを含んでもよく、酸はクエン酸を含んでもよい。

20

【0023】

この第2の例の剤形が舌下錠である場合、崩壊剤は、剤形の少なくとも15% w/wであってもよい。

【0024】

この第2の例におけるメラトニンの治療有効量は、0.2mgから20mgであってもよい。

【0025】

この第2の例における酸は、クエン酸等のカルボン酸であってもよい。

【0026】

この第2の例の剤形では、崩壊剤の量は、唾液と接触してから2分以内に、剤形を唾液中で完全に崩壊させるのに十分な量であり得る。

30

【0027】

この第2の例の剤形では、崩壊剤の量は、唾液と接触してから1分以内に、剤形を唾液中で完全に崩壊させるのに十分な量であり得る。

【0028】

当該組成物の第3の例には経口ストリップの医薬剤形が含まれ、この医薬剤形は、唾液中で崩壊し、ストリップが唾液中で溶解している間に、唾液内でpHを4以下に維持するように構成される。この剤形は、0.2% w/wから20% w/wの治療有効量のメラトニン；45% w/wから90% w/wの水溶性ポリマー、1% w/wから20% w/wの可塑剤を含む担体マトリックス；及び、5% w/wから20% w/wの酸；を含む。酸の量は、上記pHを唾液に与えるのに効果的な量である。

40

【0029】

この第3の例の組成物において、ストリップは1mm以下の厚さを有する。

【0030】

この第3の例の組成物において、剤形は、20% w/wから30% w/wの界面活性剤をさらにも含む。

【0031】

この第3の例の組成物において、水溶性ポリマーは、剤形の50% w/wから70% w/wであってもよい。

【0032】

50

この第3の例の組成物において、酸は、剤形の8% w/wから12% w/wであってもよい。

【0033】

この第3の例の組成物において、酸は、クエン酸等のカルボン酸であってもよい。

【0034】

上記の組成物の第1、第2、及び第3の例のいずれも、治療方法において使用することができる。そのような方法の一例は、医薬剤形を含む組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。この医薬剤形は、対象の唾液中で崩壊し、剤形が溶解している間に、唾液内でpHを4以下に維持する。この剤形は、担体マトリックスにおいて治療有効量のメラトニン、崩壊剤、及び唾液に上記のpHを与えるのに十分な量の酸を含む。崩壊剤の量は、唾液と接触してから10分以内に、剤形を唾液中で完全に崩壊させるのに十分な量である。

10

【0035】

この方法における剤形は、舌下錠、バッカル錠、及びポリマーstrippの少なくとも1つであってもよい。

【0036】

この方法における剤形は、少なくとも20% w/wが酸であるバッカル錠又は舌下錠であってもよい。

【0037】

この方法における剤形は、少なくとも5% w/wが酸であるポリマーstrippであってもよい。

20

【0038】

この方法における剤形は、少なくとも6% w/wが崩壊剤であるバッカル錠であってもよい。

【0039】

この方法における剤形は、少なくとも15% w/wが崩壊剤である舌下錠であってもよい。

【0040】

この方法において、メラトニンの治療有効量は0.2mgから20mgであってもよい。

【0041】

この方法における剤形は、錠剤であってもよく、担体マトリックスは剤形の少なくとも45% w/wとして微結晶セルロースを含んでもよく、酸は、剤形の少なくとも20% w/wであり、崩壊剤は、剤形の少なくとも6% w/wである。

30

【0042】

この方法において、投与するステップは、対象が寝入ることを望む時間の30分以内に生じ得る。

【0043】

この方法において、投与するステップは、夜に、対象が眠りから覚め、また寝入ることを望んだ後に生じ得る。

【0044】

この方法において、酸は、クエン酸等のカルボン酸であってもよい。

40

【0045】

この方法において、崩壊剤の量は、唾液と接触してから2分以内に、剤形を唾液中で完全に崩壊させるのに十分な量であり得る。

【0046】

この方法において、崩壊剤の量は、唾液と接触してから1分以内に、剤形を唾液中で完全に崩壊させるのに十分な量であり得る。

【発明を実施するための形態】

【0047】

経口放出剤形を介してメラトニンを投与する際の問題は、口腔、特に舌苔のpHが高す

50

ぎることである。唾液のpHは約6.4～6.6であると報告されており、舌苔のpHは約7.1～7.4であると報告されている。非特許文献1を参照されたい。メラトニンは中性近くのpH及び塩基性pHではやや難溶であるため、経口放出剤形におけるメラトニンは、口腔粘膜、特に舌下又は頬粘膜を介した吸収に利用可能であるほど十分に可溶ではない場合がある。

【0048】

本明細書において記載される組成物は、この問題を克服する。それらの組成物は、口腔粘膜送達剤形においてメラトニンと、酸性化剤とを含み、口腔粘膜送達剤形は、口腔内でメラトニンを放出するように適応し、そこでメラトニンを、次に、口腔粘膜を通して吸収することができ、酸性化剤は、剤形及び剤形の近くの唾液に十分に低いpHを与えて、メラトニンを水溶性にする。

10

【0049】

組成物は、口腔粘膜に渡ってメラトニンを送達するように処方される。口腔粘膜には、例えば頬粘膜及び舌下粘膜が含まれる。処方に応じて、組成物の異なる例が、頬送達及び/又は舌下送達を目的とし得る。

【0050】

舌下粘膜は、最も透過性のある口腔粘膜であり、確立された経口投与のルートである。頬粘膜は、舌下粘膜よりも透過性は低いですが、これも、確立された経口投与のルートである。舌下剤形及び頬剤形の一部の例には、溶解錠、ロゼンジ、キャンディ、ストリップ、及びソフトカプセルが挙げられる。それぞれ、舌下剤形及び頬剤形は、高い舌下/頬濃度のメラトニンをもたらすため、舌下/頬粘膜に渡ってメラトニンを吸収することができる。舌下又は頬粘膜を介した活性成分の送達は、活性成分の迅速な作用発現をもたらすと知られており、消化管を迂回する。

20

【0051】

口腔粘膜による活性成分の吸収には、多くの異なるタイプの経口溶解剤形がある。口腔粘膜剤形の一部の例には、経口溶解錠、咀嚼錠、溶解性顆粒剤、ロゼンジ、ストリップ、及びチューインガム等が挙げられる。これらの剤形のある特定の例が本明細書において記載されているけれども、本開示の範囲は、これらの剤形、及び、本明細書において詳細には述べられていない類似の剤形のいずれかでの組成物の調製を含むということを理解されたい。

30

【0052】

経口溶解錠又は口腔内崩壊錠は、全体が飲み込まれるのではなく、口腔内で崩壊するように処方される。そのような剤形の利点の1つは、水なしで投与することができるということである。対象の口腔からの唾液が錠剤を崩壊させる。崩壊された内容物は、メラトニンが対象の口腔粘膜に吸収される間、特定の時間、飲み込まれることなく対象の口内に保持され得る。

【0053】

経口溶解錠は、成分を共に混ぜ、さらに、それらを圧縮して錠剤にすることによって調製することができる。錠剤は、任意の所望の形状を有してもよいが、円板形状であることが多く、送達を目的として口腔粘膜に隣接する口腔内に位置するのに十分小さい。

40

【0054】

舌下錠は、錠剤が崩壊し且つメラトニンが舌下粘膜を通して吸収される間、飲み込まれることなく舌の下に保持されることを意図している。従って、舌下錠は、舌の下に配置するのに適したサイズ及び形状を有するべきである。

【0055】

バツカル錠は、錠剤が崩壊し且つメラトニンが頬粘膜を通して吸収される間、飲み込まれることなく歯と頬との間に保持されることを意図している。従って、バツカル錠は、歯と頬との間に配置するのに適したサイズ及び形状を有するべきである。

【0056】

錠剤は、その意図された吸収の目的に関係なく、舌の上に直接配置されてもよく、そこ

50

で溶解させることができ、メラトニンは、一般に口腔粘膜を通して吸収され得る。

【0057】

別の例では、錠剤は、患者によって噛まれる咀嚼錠である。咀嚼錠は、患者の口内に配置することによって投与されてもよい。次に、咀嚼剤は、噛まれている間、口内であちこち動かされ得る。咀嚼製品は、歯肉と頬との間又は舌の下に詰められることがあり得る。

【0058】

ポリマーストリップ、経口溶解ストリップ、又は経口薄膜の剤形は、薄いポリマーフィルムであり、1mm未満の厚さであることが多く、口の内側の皮膚に付着し、その上で急速に崩壊する。ストリップは、メラトニンを有する親水性ポリマーの担体マトリックスを含む。このストリップは、唾液と接触すると崩壊するため、投与に水を必要としない。

10

【0059】

錠剤と比較して、ストリップは柔軟性があり、詰め込みスペースをあまり必要としない。ストリップは、錠剤と比較して、皮膚に接触するためのより大きな表面積も提供する。表面積は、例えば、 $1 \sim 20 \text{ cm}^2$ であってもよい。

【0060】

ストリップは、口の内側の皮膚の上、しばしば舌の上、舌の下、又は頬に配置され、ストリップが崩壊し且つメラトニンが口腔粘膜を通して吸収される間、飲み込まれることなく保持されることを意図している。

【0061】

ポリマーストリップの剤形は、溶液流涎法、ホットメルトエクストルージョン、半凝固・半溶湯鑄造法、固体分散体エクストルージョン、及びローリング等、従来のアプローチを使用して調製されてもよい。

20

【0062】

当該組成物は、口腔への投与及び唾液との接触後約15分、約10分、約5分、約3分、約2分、又は約1分以内に、剤形が口内で完全に崩壊するように処方されてもよい。

【0063】

酸性化剤は、口の内側のpHを下げて、唾液及び/又は舌苔の局所pHを一時的に下げ、吸収のために粘膜界面にてメラトニンを可溶性態で維持する。酸性化剤は、唾液及び/又は舌苔のpHを、約4以下、約1から約4、約2から約4、又は約3から約4のpHまで下げる。pHは、組成物が唾液中で崩壊し始めるときから、唾液中で完全に崩壊されるときまで、実質的にその間中、所望のレベルに維持されてもよい。特定の例においては、pHは3.3以下に維持され、これはメラトニンの pK_a を下回る。

30

【0064】

当該組成物は、唾液中で崩壊し、剤形が唾液中で溶解している間、唾液内でpHを4以下に維持するように構成される。特定の例では、pHは、3.3以下又は2から3.3に維持される。「剤形が唾液中で溶解している間」という句は、剤形が唾液中で十分に崩壊して、所望の範囲内の局所pHをもたらし、剤形中のメラトニンを可溶性にするときからの時間を指す。組成物中の酸性化剤の量は、所望のpHを提供するように選択される。

【0065】

酸性化剤は、クエン酸、コハク酸、酒石酸、若しくは酢酸等のカルボン酸；及び、リン酸又は塩酸等を含む、少なくとも1つの有機酸及び/又は無機酸を含んでもよい。

40

【0066】

酸性化剤は、酸性化剤において使用される1つ又は複数の酸の共役塩基等、少なくとも1つの緩衝剤を含んでもよい。例として、クエン酸ナトリウム等のクエン酸塩、及び、リン酸カリウム塩等のリン酸塩等が挙げられる。

【0067】

当該組成物の成分は、剤形の物理的構造を提供する担体マトリックスにおいて組み合わせられる。担体マトリックスの組成は、使用されている剤形のタイプに応じて変わるようになる。

【0068】

50

錠剤タイプの剤形等には、担体マトリックスの大部分は、製薬フィラー又は充填剤であってもよい。そのようなフィラーの例として、スクロース、ラクトース、マンニトール、リン酸水素カルシウム二水和物、デンプン、セルロース材料、及び微結晶セルロース等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0069】

錠剤タイプの剤形等には、担体マトリックスは、崩壊剤も含んでよい。崩壊剤は、しばしば膨潤し、剤形をばらばらにさせることによって、口内の剤形の崩壊速度を速めるのに効果的である。崩壊剤の一部の例として、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、及びデンプングリコール酸ナトリウム等が挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤は、超崩壊剤とも呼ばれ得る。

10

【0070】

当該組成物は、剤形の構成成分を共に付着させるのに寄与するバインダーを含んでもよい。バインダーの例として、グルコース、ラクトース、デキストロース、フルクトース、及びスクロース等の糖類；マンニトール、ソルビトール、及びキシリトール等の糖アルコール類；アラビアゴム、キサントランゴム、グアーガム、及びロカストビーンゴム等のゴム類；デンプン；セルロース、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、ゼラチン、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、ポリエチレングリコール、及び他の可能性が挙げられるが、これらに限定されない。

【0071】

ポリマーストリップタイプの剤形には、担体マトリックスは、水溶性ポリマーを含んでもよい。水溶性ポリマーの例として、ポリエチレンオキシド、マルトデキストリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、変性デンプン、プラン(pullan)、ゼラチン、及びカルボキシメチルセルロース等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0072】

ポリマーストリップタイプの剤形には、担体マトリックスは、典型的にはポリマーよりも少ない量の可塑剤も含んでよい。可塑剤は、ポリマーを柔らかくし、そうでなければ可塑剤なしの場合よりも柔軟にするのに効果的である。可塑剤の例として、グリセロール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、及びソルビトールソルビタン等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0073】

当該組成物は増粘剤を含んでもよい。増粘剤の例として、ゴム基礎剤等、アラビアゴム、キサントランゴム、グアーガム、ロカストビーンゴム、及びカラゲナン等のゴムが挙げられるが、これらに限定されない。増粘剤は、ポリマーストリップ剤形において特に有用であり得る。

【0074】

当該組成物は界面活性剤を含んでもよい。界面活性剤の例として、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ポリソルベート20、セテアリルアルコール、グリセリル界面活性剤、及び塩化セチルピリジニウム等が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0075】

当該組成物は、口腔粘膜への剤形の接着を増強するために粘膜接着ポリマー等の粘膜接着剤を含んでもよく、これは、所望の送達部位での保持率も改善し得る。粘膜接着剤の例として、アルギン酸、レクチン、カラゲナン、ペクチン、及びセルロース材料等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

当該組成物は、剤形の味を改良するための甘味料を含んでもよい。甘味料には、天然甘味料も人工甘味料も含まれ、スクラロース、アスパルテーム、サッカリン、ステビア、アセスルファムカリウム、グリセロール、ソルビトール、マルチトール、マンニトール、及

50

びエリスリトール等の糖アルコール類、イソマルト、マルトデキストリン、及び天然糖等を含むが、これらに限定されない。

【0077】

当該組成物は、天然香料又は人工香料等の香料を含んでもよい。組成物は、剤形に望ましい色を与えるために着色剤も含んでもよい。

【0078】

次に、当該組成物のいくつかより具体的な例が記載される。これらの例は、剤形に対する特定成分の重量パーセント（%w/w）として示されている。以下に列挙される%w/wの成分の任意の組合せを、本明細書において議論される例となる組成物のいずれにおいても利用することができる。

【0079】

当該組成物のうち一部の組成物において、メラトニンは、組成物の0.1%~5% w/w；0.1%~2% w/w、0.1%から1% w/w、又は0.2%~0.7% w/wであってもよい。

【0080】

当該組成物のうち一部の組成物において、酸性化剤は、組成物の0.5%~30% w/w、1%~25% w/w、25%~30% w/w、8%~12% w/w、1%~15% w/w、5%~15% w/w、2%~10% w/w、7%~15% w/w、6%~10% w/w、又は7%~9% w/wであってもよい。酸性化剤の量は、メラトニンを唾液中で可溶性にするために、剤形及び剤形の近くの唾液に本明細書において議論されるpHを与えるのに効果的な量である。

【0081】

次に、あり得る剤形の3つのより具体的な例が議論される。これらの剤形の例のうち3つ全てが、上記の組成物の第1の例の例であるということを理解されたい。

【0082】

【表1】

表1：剤形中の特定の成分のあり得る量の例

成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
メラトニン	0.2-2	0.5-1.5	0.8-1.2	約1
崩壊剤	15-20	16-19	16-18	約17.5
酸性化剤	20-30	22-29	25-29	約27.5
フィラー	46-63	50-60	52-58	約54

表1は、舌下錠等の剤形中の特定の主成分の例証的な%w/wの範囲のいくつかの例を提供している。表1の剤形の%w/wの残りは、例えば、流動化剤（flow agent）、甘味料、香料、及び着色剤を含んでもよい。流動化剤は、剤形の0.05% w/wから0.2% w/w又は約0.1% w/wであってもよい。香料は、剤形の0.1% w/wから5% w/w又は約2.5% w/wであってもよい。甘味料は、剤形の0.1% w/wから5% w/w又は約2.5% w/wであってもよい。着色剤は、剤形の0.25% w/wから0.75% w/w又は約0.5% w/wであってもよい。

【0083】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2：剤形中の特定の成分のあり得る量の例

成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
メラトニン	0.2-2	0.5-1.5	0.8-1.2	約1
崩壊剤	6-10	7-9	7.5-8.5	約8
酸性化剤	20-30	22-29	25-29	約27.5
フィラー	50-68	55-61	56-60	約58

10

表 2 は、バツカル錠等の剤形中の特定の主成分の例証的な % w / w の範囲のいくつかの例を提供している。表 2 の剤形の % w / w の残りは、例えば、流動化剤、甘味料、香料、及び着色剤を含んでもよい。流動化剤は、剤形の 0.05 % w / w から 0.2 % w / w 又は約 0.1 % w / w であってもよい。香料は、剤形の 0.1 % w / w から 5 % w / w 又は約 2.5 % w / w であってもよい。甘味料は、剤形の 0.1 % w / w から 5 % w / w 又は約 2.5 % w / w であってもよい。着色剤は、剤形の 0.25 % w / w から 0.75 % w / w 又は約 0.5 % w / w であってもよい。

【 0 0 8 4 】

20

【表 3】

表 3：剤形中の特定の成分のあり得る量の例

成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
メラトニン	0.05-2	0.25-1.5	0.25-0.75	約0.5
担体マトリックス ポリマー	45-90	55-65	58-62	約60
酸性化剤	5-20	7-13	8-12	約10.5

30

表 3 は、ポリマーストリップ等の剤形中の特定の主成分の例証的な % w / w の範囲のいくつかの例を提供している。表 3 の剤形の % w / w の残りは、例えば、可塑剤、界面活性剤、増粘剤、甘味料、香料、及び着色剤を含んでもよい。可塑剤は、剤形の 1 % w / w から 20 % w / w 又は約 10 % w / w であってもよい。界面活性剤は、剤形の % w / w から 20 % w / w 又は約 10 % w / w であってもよい。増粘剤は、剤形の 2.5 % w / w から 5 % w / w 又は約 3.5 % w / w であってもよい。香料は、剤形の 0.1 % w / w から 5 % w / w 又は約 2.5 % w / w であってもよい。甘味料は、剤形の 0.1 % w / w から 5 % w / w 又は約 2.5 % w / w であってもよい。着色剤は、剤形の 0.25 % w / w から 0.75 % w / w 又は約 0.5 % w / w であってもよい。

40

【 0 0 8 5 】

表 1 ~ 3 において示された例のいずれに対しても、特定の成分は、例えば、上記の段落において議論した各クラスにおける成分のうちの一つ又は複数であってもよい。

【 0 0 8 6 】

当該組成物は、体内の疾患又は状態に影響を及ぼす治療効果を提供するのに十分な量である治療有効量で、ヒト又は動物の患者に経口的に投与することができる。

【 0 0 8 7 】

メラトニンの治療有効量は、例えば：0.01 ~ 1, 000 mg、0.01 ~ 500 mg、0.01 ~ 100 mg、0.01 から 50 mg、0.01 ~ 25 mg、0.01 ~ 10 mg、0.01 ~ 5 mg であってもよい。治療有効量は、これらの範囲を超えても変わ

50

り得る。mgの重量は、kgの患者の体重に対して較正されることが多く、従って、これらの例となる用量は、mg/kgの体重/日を単位として表すこともできる。

【0088】

実際には、治療有効量は、年齢、体重、身長、状態の重症度、投与技術、及び他の因子を含む、患者に関連する多数の因子に応じて変わり得る。患者に投与される治療有効量は、関連する状況を考慮に入れて医療関係者によって決定されてもよい。

【0089】

治療有効量は、経験的証拠から決定又は予測されてもよい。特定の投与量は、多数の因子に応じて変わってもよく、実験に基づき最初に決定されてもよい。

【0090】

当該組成物は、単一用量として又は投与計画の一部として投与することができる。投与計画に対して、治療有効量は、所望の治療反応を提供するために用量ごとに調整可能である。

【0091】

複数の用量が、所定の時間間隔で投与されてもよく、その後の用量は、状況に応じて、比例的に減少又は増加されてもよい。

【0092】

当該組成物を使用して、多くの生理学的状態を治療することができ、これらの生理学的状態に対して、メラトニンが治療効果を提供する。特定の使用方法では、当該組成物は、メラトニンの急性用量を患者に就寝時又は就寝時あたり、又は、患者が眠りから覚め、また寝入ることを所望するときに提供するために使用される。口腔粘膜剤形は、消化管を通して送達される従来のメラトニン剤形と比較して、より速いメラトニンの睡眠補助効果の開始を提供することになる。

【0093】

例となる治療の方法は、それを必要とする患者に、メラトニン、医薬担体、及び舌苔のpHを4以下のpHまで下げるのに効果的な量の酸性化剤を含む治療効果のある組成物を投与するステップを含む。当該組成物は、患者、医師、又は患者の介護者によって、その組成物を患者の口内に置き、内容物を飲み込むことなくそれを口内で保持することにより投与されてもよい。そのような方法では、組成物は、患者が眠った後夜中に目を覚ました場合の、及び/又は、患者が最初に就寝時に寝入るのに寄与するための投与に特に有利である。投与は、例えば、対象が寝入ることを望む時間の30分以内、及び/又は、夜に、対象が眠りから覚め、また寝入ることを望んだ後に生じてもよい。

【0094】

投与される場合、組成物は患者の口に導入され、剤形が崩壊する間、口内で保持される。ある場合には、剤形は、崩壊する間、舌の上に置かれてもよい。他の場合には、剤形は、舌下粘膜及び/又は頬粘膜等、送達を目的として粘膜に対して置かれ、崩壊する間、そこで保持されてもよい。

【0095】

実施例

以下の実施例は、当該組成物の特定の例の態様を例示するために提供される。あり得る例の範囲は、これらの例の詳細に限定されない。

【実施例1】

【0096】

舌下送達のための錠剤

表4は、舌下錠の剤形の一例、並びに、特定の例におけるその成分、及び、他のあり得る例におけるあり得る量の範囲を提供している。

【0097】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4：舌下錠製剤

成分	量 (mg / g)	範囲 - 低 (mg / g)	範囲 - 高 (mg / g)
メラトニン	1 0	. 2	2 0
崩壊剤 (例えばクロスカルメ ロースナトリウム等)	1 7 5	1 5 0	2 0 0
クエン酸	2 7 5	2 0 0	3 0 0
フィラー / 安定化剤 (例えば 微結晶セルロース等)	5 3 9	4 6 0	6 3 0
流動化剤 (例えばステアリン 酸マグネシウム等)	1	. 5	2
香料 (例えばメンソール、ラ ベンダー等)	2 5	1	5 0
甘味料 (例えばアスパルテーム、 ソルビトール等)	2 5	1	5 0
着色剤 (例えば二酸化チタン、 FD & C 着色顔料等)	5	2 . 5	7 . 5
合計	1 0 0 0		

10

【0098】

この実施例における錠剤の製造には、メラトニン及び賦形剤の乾式混合及び平らな円板状への圧縮が含まれる。クエン酸は、pHを制御して経皮送達を可能にする、及び、唾液を刺激して分解と吸収に寄与するように作用する。他の構成成分には、高濃度の崩壊剤、錠剤フィラー、粉末流動化剤だけでなく、香料、甘味料、及び着色剤が含まれる。

20

【実施例 2】

【0099】

類送達のための錠剤

表 5 は、バツカル錠の剤形の一例、並びに、特定の例におけるその成分、及び、他のあり得る例におけるあり得る量の範囲を提供している。

【0100】

【表 5】

30

表 5：バツカル錠製剤

成分	量 (mg / g)	範囲 - 低 (mg / g)	範囲 - 高 (mg / g)
メラトニン	1 0	. 2	2 0
崩壊剤 (例えばクロスカルメ ロースナトリウム等)	8 0	6 0	1 0 0
クエン酸	2 7 5	2 0 0	3 0 0
フィラー / 安定化剤 (例えば 微結晶セルロース等)	5 7 9	5 0 0	6 7 5
流動化剤 (例えばステアリン 酸マグネシウム等)	1	. 5	2
香料 (例えばメンソール、ラ ベンダー等)	2 5	1	5 0
甘味料 (例えばアスパルテーム、 ソルビトール等)	2 5	1	5 0
着色剤 (例えば二酸化チタン、 FD & C 着色顔料等)	5	2 . 5	7 . 5
合計	1 0 0 0		

40

【0101】

この実施例における錠剤の製造には、メラトニン及び賦形剤の乾式混合及び平らな円板状への圧縮が含まれる。クエン酸は、pHを制御して経皮送達を可能にする、及び、唾液を刺激して分解と吸収に寄与するように作用する。他の構成成分には、崩壊剤、錠剤フィ

50

ラー剤、粉末流動化剤だけでなく、香料、甘味料、及び着色剤が含まれる。構成成分及び範囲のリストを、以下の表2において見つけることができる。

【実施例3】

【0102】

経口薄膜

表6は、ポリマーストリップ又は経口薄膜の剤形の一例、並びに、特定の例におけるその成分、及び、他のあり得る例におけるあり得る量の範囲を提供している。

【0103】

【表6】

表6：ポリマーストリップ製剤

成分	量 (mg / gm)	範囲-低 (mg / gm)	範囲-高 (mg / gm)
メラトニン	5	0.5	20
水溶性ポリマー (例えばポリエチレンオキシド、マルトデキストリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン又は変性デンプン、プルラン、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース等)	600	450	900
可塑剤 (例えばグリセロール、プロピレングリコール等)	100	10	200
クエン酸	105	50	200
安定化剤/増粘剤 (例えばキサンタンゴム、ロカストビーンゴム、カラゲナン等)	35	25	50
界面活性剤 (例えばラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ツイーン等)	100	10	200
香料 (例えばメンソール、ラベンダー等)	25	1	50
甘味料 (例えばアスパルテーム、ソルビトール等)	25	1	50
着色剤 (例えば二酸化チタン、FD&C 着色顔料等)	5	2.5	7.5
合計	1000		

ポリマーストリップは、舌の下で急速に崩壊するように設計された薄いストリップである。舌下錠と同様に、ポリマーストリップは、口腔粘膜を通して直接吸収され、初回通過代謝を迂回し、静脈血供給内に直接分布される。

【0104】

この膜の製造は、ホットメルトエクストルージョンによる。このプロセスでは、メラトニン及び賦形剤を含む固体材料がホッパーに装填され、運ばれ、混合され、さらに、ラム押出機又はスクリー押出機によって熔融される。次に、押出成形物は堆積させられて、

所望の形態のダイにされる。

【0105】

クエン酸は、pHを制御して経皮送達を可能にする、及び、唾液を刺激して分解と吸収に寄与するように作用する。他の構成成分には、この膜のバルクとして作用する水溶性ポリマー、膜の柔軟性を可能にする可塑剤、安定化剤、界面活性剤、香料、甘味料、及び着色剤が含まれる。

【0106】

本開示は、当該組成物又は関連する方法の例となる実施形態を記載してきたが、全てのあり得る実施形態を記載してきたわけではない。特定の特徴が特定の例となる実施形態に関連して開示されている場合、その特徴は、可能な範囲で、他の実施形態と組み合わせて、及び/又は、他の実施形態に関連して使用することもできる。当該組成物及び関連する方法は、多くの異なる形態で具体化されてもよく、本明細書において記載される実施例のみに限定されることとして解釈されるべきではない。

10

【0107】

当該組成物及び方法は、例となる実施形態に関連して記載された詳細のみに限定されない。当該組成物及び方法の多数の変更及び修正を、特許請求の範囲から逸脱することなく行うことができる。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38
 A 6 1 P 25/20 (2006.01) A 6 1 P 25/20

, ボカ ラトン, ホーランド ドライヴ 1 1 0 0

(72)発明者

ハッサン, ダニエル

アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 8 7, ボカ ラトン, ホーランド ドライヴ 1 1 0 0

(72)発明者

ハッサン, フレッド

アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 8 7, ボカ ラトン, ホーランド ドライヴ 1 1 0 0

(72)発明者

コルジノ, パトリック

アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 8 7, ボカ ラトン, ホーランド ドライヴ 1 1 0 0

審査官

金子 亜希

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 1 0 6 9 (W O , A 1)

特開 2 0 1 4 - 2 3 7 7 0 0 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 3 0 3 2 2 7 (U S , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 9 5 9 6 8 (U S , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 0 5 2 2 3 4 (U S , A 1)

:H. Munoz et al., International Journal of Pharmaceutics (2014) 467 84-89 ,

(58)調査した分野

(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 4 0 4 5

A 6 1 K 9 / 2 0

A 6 1 K 9 / 7 0

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 K 4 7 / 3 2

A 6 1 K 4 7 / 3 8

A 6 1 P 2 5 / 2 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)