



No. 13-195977- -00011-0000

Fecha: 2015-09-17 16:57:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. **13.195.977**
Asunto : Solicitud de patente para: **ADMINISTRACIÓN DEL (S) -N-[2- (1, 6, 7, 8-TETRAHIDRO-2H-INDENO[5,4-b]FURAN-8-IL)ETIL] PROPIONAMIDA PARA TRATAR EL PADECIMIENTO BIPOLAR**
Solicitante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Fecha de solicitud : 16 de agosto de 2013

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **39078** del 30 de julio de 2015, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **"ADMINISTRACIÓN DEL (S) -N-[2- (1, 6, 7, 8-TETRAHIDRO-2H-INDENO[5,4-b]FURAN-8-IL)ETIL] PROPIONAMIDA PARA TRATAR EL PADECIMIENTO BIPOLAR"** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **39078** del 30 de julio de 2015, con fecha de publicación listado del 4 de agosto de 2015, fecha de vencimiento del 4 de septiembre de 2015, y fecha del término legal 18 de septiembre de 2015.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

- 3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **ADMINISTRACIÓN DEL (S) -N- [2- (1, 6, 7, 8-TETRAHIDRO-2H-INDENO[5,4-b]FURAN-8-IL)ETIL] PROPIONAMIDA PARA TRATAR EL PADECIMIENTO BIPOLAR.**
- 3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:
- 3.2.1 Las reivindicaciones 1 a 4 están referidas a un método para prevenir y/o tratar el padecimiento bipolar en humanos comoquiera que dichas cláusulas establecen las características del método de tratamiento a través de las siguientes expresiones: "Un fármaco para la profilaxis y/o tratamiento de un paciente bipolar en humano (...) para una administración oral-mucosa a 0.05-1.0mg/día", "El fármaco (...) caracterizado además porque la administración por mucosa oral es la administración sublingual o la administración bucal", "El fármaco (...), caracterizado además porque el padecimiento bipolar es un padecimiento bipolar I" y "El fármaco (...), caracterizado porque la profilaxis y/o tratamiento de un padecimiento bipolar es un tratamiento de un síntoma de depresión (...)". Por lo anterior, el método de tratamiento reclamado no puede ser objeto de patente de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20 (literal d) de la Decisión 486 que establece que no serán patentables: "los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **39078** del 30 de julio de 2015.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para "**ADMINISTRACIÓN DEL (S) -N- [2- (1, 6, 7, 8-TETRAHIDRO-2H-INDENO[5,4-b]FURAN-8-IL)ETIL] PROPIONAMIDA PARA TRATAR EL PADECIMIENTO BIPOLAR**" a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.**

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo exigido en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:

5.1 La presente solicitud no se refiere a un método de tratamiento

Se desea resaltar que la reivindicación 1 se encuentra caracterizada de la siguiente manera:

1. *Un fármaco para la profilaxis y/o tratamiento de un padecimiento bipolar en un humano, **el cual comprende, como un ingrediente activo, (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida** para una administración oral-mucosa a 0.05 – 1.0 mg por día.*

Se recuerda al Señor Examinador que de acuerdo con la GUÍA PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD, las composiciones deben ser caracterizadas mediante su compuesto activo, excipientes, proporciones o cualidades de los excipientes. Adicionalmente, dicha guía especifica que “*Si, por ejemplo, la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales.*” En este caso, queda claro que la característica esencial del fármaco que se reivindica es que comprenden como ingrediente activo (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida. Por consiguiente, no se encuentra que la presente invención se refiera a un método de tratamiento. El Examinador debió haber reconocido esta característica esencial y haber procedido a realizar una comparación con el arte previo, para referirse a la novedad y al nivel inventivo del fármaco reivindicado.

5.2 Concesión de Solicitudes Equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Japón, patente No. JP5600747 (B2), la cual se adjunta a este recurso junto con la traducción de las reivindicaciones

concedidas. Las reivindicaciones de la presente solicitud corresponden a las reivindicaciones 1 y 5-7 concedidas por la Oficina japonesa.

Adicionalmente a lo anterior, se recuerda que el artículo 46 de la Decisión 486 establece que:

“Artículo 46 .- La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.”

Este artículo menciona además que cuando se presente copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera, la oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de los exámenes referidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención.

Así pues, amablemente solicitamos reconocer la novedad y el nivel inventivo de la presente invención basándose en la decisión de concesión tomada por la Oficina de Patentes Japonesa.

Conclusión

La presente invención no se refiere de ninguna manera a un método de tratamiento. Como se explicó previamente, el fármaco que se reivindica se encuentra debidamente caracterizado mediante su ingrediente activo. Adicionalmente, teniendo en cuenta el examen de patentabilidad efectuado por la oficina de patentes Japonesa, se solicita reconocer que la presente invención cuenta tanto con novedad como con nivel inventivo.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **39078** del 14 de agosto de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para **“ADMINISTRACIÓN DEL (S) -N- [2- (1, 6, 7, 8-TETRAHIDRO-2H-INDENO[5,4-b]FURAN-8-IL)ETIL] PROPIONAMIDA PARA TRATAR EL PADECIMIENTO BIPOLAR”** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,

Osaka-shi, Osaka, 5410045

Japón

VIII. ANEXOS

- Solicitud de patente JP5600747 concedida por la Oficina de Patentes japonesa.
- Traducción al español de las reivindicaciones concedidas de la solicitud JP5600747

IX. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.55

7

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第5600747号
(P5600747)

(45) 発行日 平成26年10月1日(2014.10.1)

(24) 登録日 平成26年8月22日(2014.8.22)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/26 (2006.01)	A 6 1 K 9/26
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19

請求項の数 10 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-535507 (P2012-535507)	(73) 特許権者	000002934
(86) (22) 出願日	平成24年1月16日 (2012.1.16)		武田薬品工業株式会社
(65) 公表番号	特表2013-544230 (P2013-544230A)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(43) 公表日	平成25年12月12日 (2013.12.12)	(74) 代理人	100080791
(86) 国際出願番号	PCT/JP2012/051279		弁理士 高島 一
(87) 国際公開番号	W02012/099260	(72) 発明者	田上 寛
(87) 国際公開日	平成24年7月26日 (2012.7.26)		大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番
審査請求日	平成25年5月30日 (2013.5.30)		85号 武田薬品工業株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2011-7371 (P2011-7371)	(72) 発明者	松浦 哲也
(32) 優先日	平成23年1月17日 (2011.1.17)		大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		85号 武田薬品工業株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2011-227333 (P2011-227333)	(72) 発明者	山縣 豊
(32) 優先日	平成23年10月14日 (2011.10.14)		大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		85号 武田薬品工業株式会社内

早期審査対象出願

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔内分散性製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(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)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／または治療薬であって、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、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(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する顆粒；および崩壊剤を含有する、速崩壊性製剤である、予防および／または治療薬。

【請求項2】

(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する顆粒がさらに結合剤を含有する、請求項1に記載の予防および／または治療薬。

【請求項3】

(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に記載の予防および／または治療薬。

【請求項4】

(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に記載の予防および/または治療薬。

【請求項5】

口腔内粘膜投与が舌下投与またはバツカル投与である、請求項1に記載の予防および/または治療薬。

【請求項6】

双極性障害がI型双極性障害である、請求項1に記載の予防および/または治療薬。

【請求項7】

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1に記載の予防および/または治療薬。

【請求項8】

錠剤である、請求項1に記載の予防および/または治療薬。

【請求項9】

(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、請求項1に記載の予防および/または治療薬の製造方法。

【請求項10】

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 1.0 N/mm^2 以上である、請求項1に記載の予防および/または治療薬。

【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 $30\text{ }\mu\text{m}$ 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 $30\text{ }\mu\text{m}$ 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

10

20

30

40

50

【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。

10

【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。

20

（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 1.0 N/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。

30

【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。

40

【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、

50

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 1.0 N/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 1.0 N/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

10

20

30

40

50

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 1.0 N/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。

10

【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パッカル投与（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。

20

[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パッカル投与（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。

30

[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。

40

[30]口腔内粘膜投与が舌下投与またはパッカル投与（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-

50

(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

10

20

30

40

50

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、各種矯味剤（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るてもよい。

該被覆層中に含有している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50 μ m～500 μ m、好ましくは50 μ m～355 μ m、さらに好ましくは50 μ m～150 μ m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、パッカル製剤）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、経口投与と比較して、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/mm²以上、好ましくは1.5N/mm²以上、さらに好ましくは2.0N/mm²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/mm²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。

10

20

30

40

50

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 1.0 N/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。

10

【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-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、クロスボビドン等)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消泡剤等)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。

20

30

【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-VC-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)、パウermil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。

40

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、単発錠削機(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

50

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 1.0 N/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。 10

【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 1.0 N/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。 20

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、 $BA(\%) = (\text{経口もしくは口腔内粘膜投与AUC} / \text{静脈投与AUC}) \times 100$ 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。 30

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。 40

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 1.0 N/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、 50

「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、バツカル錠)、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。

$$\text{絶対硬度 (N/mm}^2\text{)} = \text{硬度 (N)} / (\text{厚み (mm)} \times \text{直径 (mm)})$$

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】

10

20

30

40

50

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。

10

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、舌下投与またはバツ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。

20

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、舌下錠またはバツ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」と組み合わせて投与することもできる。

30

「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」が組み合わせられていればよい。そのような投与形態の例には、以下が含まれる。：

40

- (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。

50

「併用薬剤」の投与量は、临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、临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がることもできる。

【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（PEARLITOL 50C、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にクロスボビドン（Kollidon CL-F、BA SF株式会社）90gおよびフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV、JRS PHARRMA）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08242L2J1、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
クロスボビドン	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。 10

（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IIを調製した。分散液Iに分散液IIを加え、攪拌混合し、コーティング液を得た。コーティング機（ハイコーターHC-LABO、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。 20

【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。 40

（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 50

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

10

【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、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。

【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

20

【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。

30

（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、攪拌混合し、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。

40

【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

50

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 (PEARITOL 50C、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-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。 10

(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。 20

【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-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 (PEARITOL 100SD、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 40

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 50

(PEARLITOL 50C、ロケット社) 200 g、結晶セルロース(セオラスPH-101、旭化成) 7.5 gを均一に混合した後、コーティング液500 g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1.0 mm)の篩で篩過し整粒末を得た。得られた整粒末を114 mgずつ小分けした。

【0059】

製剤(114 mg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

10

【0060】

実施例6

(1) 精製水2550 gにD-マンニトール(PEARLITOL 50C、ロケット社) 450 g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 37.6 g、D-マンニトール3180 g、結晶セルロース(セオラスPH-101、旭化成株式会社) 112.5 g、および部分アルファ化デンプン(PCS、旭化成株式会社) 450 gを均一に混合した後、コーティング液3000 g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、1.5 mm ϕ パンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。

20

(2) 得られた整粒末1692 gにクロスボビドン(Kollidon CL-F、BASF株式会社) 90 gおよびフマル酸ステアリルナトリウム18 g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4 mm ϕ の杵を用いて打錠(打錠圧: 4 kN、1錠あたりの重量: 30 mg)し、下記組成の素錠を得た。

【0061】

製剤(30 mg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
部分アルファ化デンプン	3.0	mg
クロスボビドン	1.5	mg
フマル酸ステアリルナトリウム	0.3	mg
計	30	mg

30

【0062】

実施例7

(1) 精製水2550 gにD-マンニトール(PEARLITOL 50C、ロケット社) 450 g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 150.5 g、D-マンニトール3068 g、結晶セルロース(セオラスPH-101、旭化成株式会社) 112.5 g、および部分アルファ化デンプン(PCS、旭化成株式会社) 450 gを均一に混合した後、コーティング液3000 g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、1.5 mm ϕ パンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。

40

(2) 得られた整粒末1692 gにクロスボビドン(Kollidon CL-F、BASF株式会社) 90 gおよびフマル酸ステアリルナトリウム18 g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。

50

(3) 混合末をロータリー式打錠機（アクエリアス2 L、菊水製作所）で4 mmφの杵を用いて打錠（打錠圧：4 k N、1 錠あたりの重量：3 0 m g）し、下記組成の素錠を得た。

【0063】

製剤（30 m gあたり）の組成

化合物 A	1. 0	m g	
D－マンニトール（顆粒中）	20. 4 5	m g	
D－マンニトール（被覆層中）	3. 0	m g	
結晶セルロース	0. 7 5	m g	
部分アルファー化デンプン	3. 0	m g	10
クロスボビドン	1. 5	m g	
フマル酸ステアリルナトリウム	0. 3	m g	
計	3 0	m g	

【0064】

比較例 5

(1) 精製水10230 g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）660 g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 1320 g、乳糖（DMV株式会社）16104 g、およびコーンスターチ（日本コーンスターチ株式会社）2640 gを均一に混合した後、結合液10890 g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碎機（P－3、昭和化学機械工作所）を用い、1. 5 mmφ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37430 gにコーンスターチ1013 gおよびステアリン酸マグネシウム298 g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36 K、菊水製作所）で7 mmφの杵を用いて打錠（打錠圧：7 k N、1 錠あたりの重量：130 m g）し、錠剤（素錠）を得た。

(4) 精製水16150 gにヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC－5 R、信越化学工業株式会社）1548 gとコボビドン（C o p o v i d o n e）310. 5 gを溶解、分散して、分散液 I を得た。精製水1822 gに酸化チタン207 gおよび黄色三二酸化鉄4. 14 gを分散して、分散液 I I を調製した。分散液 I に分散液 I I を加え、攪拌混合し、コーティング液を得た。コーティング機（ハイコーターHCF－100 N、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5 m g 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（135 m gあたり）の組成

化合物 A	8. 0	m g	
乳糖	97. 6	m g	
コーンスターチ	19. 4	m g	40
ヒドロキシプロピルセルロース	4. 0	m g	
ステアリン酸マグネシウム	1. 0	m g	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 7 4	m g	
コボビドン	0. 7 5	m g	
酸化チタン	0. 5	m g	
黄色三二酸化鉄	0. 0 1	m g	
計	135	m g	

【0066】

実施例 8

(1) 精製水2890 gにD－マンニトール（PEARITOL50 C、ロケット社）5 50

10 g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 17.05 g、D-マンニトール3114 g、結晶セルロース（セオラスPH-101、旭化成株式会社）127.5 g、および部分アルファー化デンプン（PCS、旭化成株式会社）510 gを均一に混合した後、コーティング液3400 g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1.0 mmφ）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A3146.5 g、篩過末B3146.5 gにクロスボビドン（Kollidon CL-F、BASF株式会社）375.0 g、アスパルテーム750 g、バニリン7.5 gおよびフマル酸ステアリルナトリウム75 g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4 mmφの杵を用いて打錠（打錠圧：4 kN、1錠あたりの重量：30 mg）し、下記組成の素錠を得た。

【0067】

製剤（30 mg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
クロスボビドン	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2890 gにD-マンニトール（PEARITOL50C、ロケット社）510 g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 68.20 g、D-マンニトール3063 g、結晶セルロース（セオラスPH-101、旭化成株式会社）127.5 g、および部分アルファー化デンプン（PCS、旭化成株式会社）510 gを均一に混合した後、コーティング液3400 g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1.0 mmφ）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A3146.5 g、篩過末B3146.5 gにクロスボビドン（Kollidon CL-F、BASF株式会社）375.0 g、アスパルテーム750 g、バニリン7.5 gおよびフマル酸ステアリルナトリウム75 g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4 mmφの杵を用いて打錠（打錠圧：4 kN、1錠あたりの重量：30 mg）し、下記組成の素錠を得た。

【0069】

製剤（30 mg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

78

クロスボビドン	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-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にクロスボビドン(Kolidon CLF、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-化デンプン	3.0	mg
クロスボビドン	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	2.1 N
絶対硬度	2.73 N/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 500 mL に、混合末を 15 g（化合物 A 500 mg 相当）投入し、パドル法、回転数 25 rpm、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（0.45 μm）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：紫外線吸光度計、測定波長：240 nm

カラム：YMC-Pack ODS-AM AM-307、5 μm、内径：4.6 mm、長さ：75 mm

カラム温度：25℃

移動相：0.01 mol/L リン酸緩衝液／アセトニトリル混液（5：3）

流量：1.2 mL/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、カンクイザルに絶食条件下で静注、経口、舌下およびパ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、舌下およびパッカル投与の 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
	バツカル	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
	バツカル	実施例 7	36.0±12.0	87.1±21.2	5862.0±1038.0	34.7

10

【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】

20

測定物質	用量(mg)	投与経路	製剤	T _{max} (分)	C _{max} (ng/ml)	AUC(0-t _{lao})(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。

30

【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を加えて攪拌溶解させた。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。

40

【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を塩化ビニル樹脂を内膜にしたプ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】

50

【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WO 01/15735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。

10

【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 1
A 6 1 K	47/10	(2006. 01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/34	(2006. 01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/32	(2006. 01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/36	(2006. 01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K	47/40	(2006. 01)	A 6 1 K 47/40
A 6 1 P	25/24	(2006. 01)	A 6 1 P 25/24

前置審査

(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

審査官 前田 亜希

(56)参考文献 欧州特許出願公開第01867641 (EP, A1)
特開平10-287665 (JP, A)
国際公開第01/015735 (WO, A1)
医学のあゆみ, 1988年, 145(7), 468-470

(58)調査した分野(Int. Cl., DB名)
A 6 1 K 31/00
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

Traducción Reivindicaciones Concedidas JP5600747B

1. Un fármaco para la profilaxis y/o tratamiento de un padecimiento bipolar en un humano, el cual comprende, como un ingrediente activo, (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida para una administración oral-mucosa a 0.05 – 1.0 mg por día y que es una preparación de desintegración rápida que comprende gránulos que comprenden dicha S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y recubiertos con una capa de recubrimiento que contiene un azúcar o un alcohol de azúcar; y un desintegrante.
2. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los gránulos además comprenden un aglutinante.
3. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los gránulos además comprenden un agente enmascarante.
4. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los gránulos además comprenden un solubilizante.
5. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque la administración por mucosa oral es la administración sublingual o la administración bucal.
6. El fármaco tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado además porque el padecimiento bipolar es un padecimiento bipolar I.
7. El fármaco tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado además porque la profilaxis y/o tratamiento de un padecimiento bipolar es un tratamiento de un síntoma de depresión asociado con el padecimiento bipolar o el mantenimiento de una fase de remisión del padecimiento bipolar.
8. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fármaco es una tableta.
9. Un método para producir un fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un paso de producir gránulos que comprenden (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, un paso de formar una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar en los gránulos

obtenidos, y un paso de mezclar los gránulos recubiertos con un desintegrante y moldear la mezcla.

10. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, el cual muestra no menos de 10 veces la biodisponibilidad de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, cuando se compara con la administración oral, un tiempo de desintegración de no más de 30 segundos y dureza absoluta de no menos de 1.0N/mm².