

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3585245号
(P3585245)

(45) 発行日 平成16年11月4日(2004.11.4)

(24) 登録日 平成16年8月13日(2004.8.13)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/135
A 6 1 K 9/48
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/24A 6 1 K 31/135
A 6 1 K 9/48
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/24

請求項の数 19 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-506776
 (86) (22) 出願日 平成10年6月16日(1998.6.16)
 (65) 公表番号 特表2000-512316(P2000-512316A)
 (43) 公表日 平成12年9月19日(2000.9.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB1998/000936
 (87) 国際公開番号 W01999/001113
 (87) 国際公開日 平成11年1月14日(1999.1.14)
 審査請求日 平成11年12月10日(1999.12.10)
 (31) 優先権主張番号 60/051,401
 (32) 優先日 平成9年7月1日(1997.7.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 397067152
 ファイザー・プロダクツ・インク
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
 イースタン・ポイント・ロード
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠式
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セルトラリンのゼラチンカプセル封入溶液剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

セルトラリンまたはその医薬的に許容できる塩類および水 - 非混和性ビヒクルを含むゼラチンカプセル封入組成物。

【請求項 2】

10 ~ 300mgAのセルトラリンを含有する、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

10 ~ 250mgAのセルトラリンを含有する、請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

10 ~ 100mgAのセルトラリンを含有する、請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

ビヒクルがモノ - 、ジ - もしくはトリグリセリドまたはその混合物を含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

モノ - 、ジ - もしくはトリグリセリドのアシル鎖(1またはそれ以上)が平均 4 ~ 18炭素の長さである、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】

モノ - 、ジ - もしくはトリグリセリドのアシル鎖(1またはそれ以上)が平均 6 ~ 14炭素の長さである、請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】

10

20

ビヒクルが37 で液体である、請求項1記載の組成物。

【請求項9】

ビヒクルが植物油を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項10】

植物油がトウモロコシ油、ラッカセイ油、ゴマ油、オリーブ油、ヒマシ油、ヤシ油、綿実油、大豆油、またはサフラワー油から選択される、請求項9記載の組成物。

【請求項11】

ビヒクルが界面活性剤または乳化剤を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項12】

界面活性剤または乳化剤がポリソルベート - 80、ノニルフェノキシポリオキシエチレン、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、PEG - 6 - グリセリルモノオレエートまたはPEG - 6 - グリセリルノレエートから選択される、請求項11記載の組成物。

10

【請求項13】

ビヒクルが脂肪酸を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項14】

脂肪酸がカプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、オレイン酸またはリノール酸から選択される、請求項13記載の組成物。

【請求項15】

ビヒクルが短鎖アルコールとの酸の液体エステルを含む、請求項1記載の組成物。

【請求項16】

エステルがカプリル酸および/またはカプリン酸のプロピレングリコールエステルから選択される、請求項15記載の組成物。

20

【請求項17】

ビヒクルがさらにアルコールを含む、請求項1記載の組成物。

【請求項18】

アルコールがポリエチレングリコール、グリセリン、エタノールまたはプロピレングリコールである、請求項17記載の組成物。

【請求項19】

クロリドイオンを含有する使用環境中において、水混和性ビヒクルを用いて製造した比較組成物と比較して、セルトラリンの沈殿を少なくする請求項1記載の組成物であって、前記クロリドイオンを含有する環境が、

30

(a) 0.1N塩酸存在下の環境；または

(b) 0.15M塩化ナトリウムを含有するpH5.8の50mMリン酸緩衝液中の環境である組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、従来の即時放出剤形と比較して、経口投与後にピーク血中濃度に達する時間が短く、副作用も少ない、セルトラリン (sertraline) のゼラチンカプセル封入溶液剤形に関する。本発明はさらに、精神病その他の疾病の処置方法であって、その処理を必要とする哺乳動物 (ヒト患者を含む) にそのような剤形でセルトラリンを投与することを含む方法に関する。

発明の背景

40

セルトラリンは選択的セロトニン再取込み阻害薬 (SSRI) であり、抗うつ薬および食欲抑制剤として、また強迫性障害、外傷後ストレス障害、不安関連障害およびパニックの処置に有用である。セルトラリンは、早漏、薬物依存症、月経前不快障害および肥満症の処置にも有用である。

セルトラリンは、抑うつ病の療法に一般用量範囲50~200mg/日で処方されることが最も多い。セルトラリンは排出半減期23時間をもち、1日1回投与される。ゾロフト (Zoloft、登録商標) 錠として投与されたセルトラリンの絶対経口生物学的利用能は54%である。このようにセルトラリンは吸収性の良い薬物であり、セルトラリンの経口吸収性を改善しようとする誘因は一般にない。

既知の即時放出経口剤形のセルトラリンの場合、 T_{max} 、すなわちセルトラリンが最高血漿

50

濃度に達する時間は約 6 ~ 7 時間であることが知られている。一般に、このような数時間の期間は長い T_{max} である。現在入手できる即時放出経口剤形に一般にみられる 7 時間という T_{max} より短い T_{max} になるようにセルトラリンを送達する剤形が得られれば有用であろう。 T_{max} を短縮すると、抗うつ作用の開始を短縮できる。短い T_{max} は、パニックや早漏など急性適応症に特に有用であり、抑うつ病など、より慢性の効能にも有用であろう。

患者は一般に抑うつ病に対し、まず 50mg/日の用量のセルトラリンを投与される。50mg 用量で応答のない患者には、より高い用量を投与する。可能ならば 50mg より多い用量で開始するのは一般に避ける。これより高い用量では一般に吐き気、下痢および吐き戻しなどの副作用がより激しいと考えられるからである。たとえばある患者においてセルトラリンの副作用に対し抵抗性が生じたという理由ならば、必要な場合にはより低い用量から徐々に増量して、より高い用量に達してもよい。

10

より短い T_{max} を生じる剤形があれば特に急性適応症における有効性が改善され、したがってそのような剤形はさらに、より長い T_{max} を生じる剤形より低い用量で有効であるという利点をもつであろう。より低い用量の投与によって、ある種の副作用、たとえば一部または主としてセルトラリンが消化管壁に局所的に接触することにより仲介される消化管系の副作用は、改善されるであろう。

このように、セルトラリンを経口投与でき、副作用が比較的少なくかつ短縮された T_{max} をもつ改良セルトラリン剤形であれば、セルトラリン療法をより広く療法に適用でき、したがって投与コンプライアンスおよび簡便さが著しく改善されるであろう。

軟質ゼラチンまたは硬質ゼラチンカプセル剤中に溶液状の薬物を配合することは既知であり、当技術分野で十分に理解されている。これらの剤形は、薬物を溶解および/または懸濁したビヒクルを封入した、水溶性の軟質ゼラチンまたは硬質ゼラチン外殻を含む。以下の開示内容においては、便宜上、軟質ゼラチンカプセルの略称としての“軟質ゼラチン剤 (soft - gels)”について述べる。この考察は、硬質、軟質その他にかかわらず、すべてのタイプのゼラチンカプセルに同等に適用できると理解される。

20

小腸がセルトラリンを吸収する能力は高いと判定されている。ヒト十二指腸注入において、セルトラリン固有の吸収速度定数 (ARC) は 0.025 min^{-1} より大きいと判断された。吸収半減期は $0.693/\text{ARC}$ として計算でき、27.7 分未満の数値が得られた。大部分の吸収プロセスは 3 吸収半減期までには終わるので、腸管投与したセルトラリンについての T_{max} 理論値は 83 分未満である。経口投与した液剤が胃から無くなるのを考慮すると、経口投与したセルトラリンの T_{max} は 1.5 時間以下とすべきである。したがってセルトラリンはきわめて短い T_{max} を示すべきである。

30

さらに、実施例 1 で証明するように、セルトラリン水溶液をヒトの胃に直接投与すると 7 時間の T_{max} になると判定された。この結果から、セルトラリンの軟質ゼラチンカプセル封入溶液を経口投与しても、現在知られている固体錠剤の剤形と比較した T_{max} 低下効果は得られないと結論したのである。さらに実施例 1 では、セルトラリン水溶液を十二指腸に直接投与すると 3.7 時間の T_{max} になることを証明する。これは胃への液剤投与後にみられた T_{max} 値 (7 時間) の約 1/2 であるが、 $0.693/\text{ARC}$ から推定した T_{max} 理論値よりまだはるかに長い。

溶解度により拘束されるため、ゼラチンカプセル中に溶液として配合される薬物はごくわずかである。軟質ゼラチン配合物の候補となるためには、薬物は溶解度が高く、かつ用いる軟質ゼラチン剤ビヒクル中で化学的に安定である必要がある。最も一般的な軟質ゼラチン剤溶剤またはビヒクルは、水 - 非混和性のトリグリセリド系植物油、たとえばゴマ油、トウモロコシ油およびオリーブ油、水 - 非混和性の精製油ならびに合成油および半合成油、たとえばミグリオール (Miglyol、登録商標) として知られるトリグリセリド、水混和性のアルコール類であるグリセリンおよびプロピレングリコール、ならびに室温で液体である水混和性のポリエチレングリコール (PEG)、たとえば PEG - 400 である。特定の薬物のための軟質ゼラチン剤ビヒクルの選択は、一般に妥当な大きさの軟質ゼラチンカプセルに調和した堆積のびひくる (たとえば 0.8ml 以下) に療法用量を溶解させることに基づく。

40

たとえば 0.8ml の軟質ゼラチン剤に調和する 50mg 用量の薬物については、少なくとも 50m

50

g/0.8ml、すなわち62.5mg/mlの溶解度が要求されるであろう。しかし薬物の飽和溶解度で溶液上の薬物を軟質ゼラチン剤に装入するのは実際的でない。軟質ゼラチン殻は水を含み、これがビヒクル中へ分配されて薬物を沈殿させる可能性があるからである。これは一般にカプセル殻内面上の薬物結晶化としてみられる。したがって一般に、溶存薬物を軟質ゼラチンカプセル内の溶液中に飽和の約75%（またはそれ以下）に維持することが望ましい。したがって、前記に述べた50mg用量は軟質ゼラチン剤ビヒクル中で少なくとも62.5mg/ml \div 0.75、すなわち83mg/mlの溶解度をもつべきである。この溶解度の拘束は厳しいものであり、充たされることがほとんどない。これが、ゼラチンカプセル中に溶液として配合される薬物がきわめて少ない理由である。

発明の概要

本発明は、カプセル封入溶液剤形のセルトラリンであって、(1)等しいポラス用量を送達する現在知られている即時放出セルトラリン錠剤形が示す T_{max} と比較して短縮された T_{max} を示し、および/または(2)セルトラリンの消化管副作用のうち1またはそれ以上を軽減し、および/または(3)水混和性ビヒクルで調整した比較剤形と比較して、クロリドイオンを含有する使用環境、たとえば胃、小腸内、またはそのような環境を模倣したインビトロ試験液中でのセルトラリンの沈殿を少なくするものを提供する。

より詳細には本発明は、水-非混和性ビヒクル中にセルトラリンまたはその医薬的に許容できる塩を含むゼラチンカプセル封入組成物を含む剤形を提供する。ビヒクルは好ましくは室温で液体であるが、哺乳動物の体温（たとえば36~38）で液体であるか、または液相を含む、半固体ビヒクルも許容できる。本発明の好ましいビヒクルは、目的とする療法用量を室温で0.8ml中に75%の飽和度で溶解しうるセルトラリン溶解度をもつ。前記のように、50mgの用量について、好ましいビヒクルは少なくとも83mg/mlのセルトラリン溶解度をもつであろう。同様に10mgまたは100mgの用量について、より好ましいビヒクルはそれぞれ少なくとも16.7mg/mlまたは少なくとも167mg/mlのセルトラリン溶解度をもつであろう。したがって好ましいビヒクルは、セルトラリンまたはその医薬的に許容できる塩類のひとつが0.8mlの溶剤中に75%の飽和度で、10mg以上の用量を得るのに十分なほど可溶性のものである。したがって好ましいビヒクルは、約16.7mg/ml以上のセルトラリン溶解度を示す。同様に本発明に有用なものは、装入したセルトラリンのうち50%が哺乳動物の体温でビヒクルに溶解する限り、懸濁液を形成するビヒクルである。

カプセル封入溶液剤形は一般に、水溶性がきわめて低い薬物やビタミン類、たとえばサイクロスポリン（37で6 μ g/ml）およびビタミンE（實際上、水に不溶性）について配合されるので、本発明は予想外である。セルトラリンは水溶性化合物であるとみなされているため、カプセル封入セルトラリン溶液が有用であることは意外である。胃のpHにおける塩酸セルトラリンの溶解度は約3mg/mlである。これは優れた水溶性薬物であり、一般に数百ミリグラムの用量の薬物の溶解および吸収を支持するのにあり余る（薬物吸収のための水溶性要件の分析についてはJohnson and Swindell（1996）, Pharmaceutical Research, 13, 1795 - 1798参照）。さらに、セルトラリンのアスパラギン酸塩、酢酸塩および乳酸塩はより高い水溶性をもち、これらのうち乳酸塩が最高溶解度をもつ（125mg/ml）。このようにセルトラリンは溶解度の低い薬物ではないので、セルトラリンまたはその塩類の軟質ゼラチン配合物を調整しようとする意向はないであろう。

ある種のセルトラリン塩類はクロリドイオンの存在下で貧溶解性ゲルを形成する可能性があることが分かった。たとえば乳酸セルトラリンの飽和水溶液（125mg/ml）は、クロリドイオン濃度が約0.06Mを超えるとゲルを形成する。生理的クロリド濃度（0.15M）では、乳酸セルトラリンまたは酢酸セルトラリンの飽和溶液は流動しない高粘度のペースト状固体となる。セルトラリンのこのクロリドイオン誘発性ゲル化の所見は予想外であった。

さらに、セルトラリンは塩基であって、胃内pHより腸内pHでの溶解度の方が低い。また、セルトラリンの溶解度はクロリドイオン依存性であり、クロリドの存在下で見られる溶解度はより低い。この予想外のセルトラリンゲル形成は、セルトラリン水溶液濃度が高い場合、たとえば溶解度の高いアスパラギン酸塩、酢酸塩および乳酸塩を溶解した場合には促進されると思われる。本明細書中のいずれに示された理論にも拘束されたくはないが、軟

10

20

30

40

50

質ゼラチン配合物は、インピボでのクロリド誘発性セルトラリンゲル化を妨害することにより、または腸内pHでの定溶解度セルトラリン塩類の沈殿を妨害することにより、セルトラリンの T_{max} を短縮すると思われる。たとえば軟質ゼラチン剤ビヒクルはセルトラリンが小腸に到達するまで消化管のクロリドイオン含有環境からセルトラリンを封鎖する作用をし、セルトラリンは小腸において放出されて速やかに吸収され、これにより T_{max} が短縮されるのであろう。

したがって本発明による剤形は、水 - 非混和性ビヒクルに溶解したセルトラリンまたは医薬的に許容できるセルトラリン塩を含む溶液または懸濁液を内包する硬質ゼラチンまたは軟質ゼラチンカプセル剤である。

“水 - 非混和性”とは、ビヒクルが水性環境に添加した際に個別の相を形成することを意味する。ビヒクルが形成する水 - 非混和性相そのもの、またはこの相を識別するために用いる名称は、特に重要であるとは思われない。この相はエマルション、マイクロエマルションであってもよく、あるいは消化管の水性環境内で相分離した液滴を形成してもよい。

以下にさらに考察および開示するように、ビヒクルは水性環境でミセルを形成してもよい。ミセルは、極性外部と非極性内部をもつので、ミセル溶液を形成し、技術的には一般に水 - 非混和性とは記載されない。しかし、理論に拘束されたくはないが、ミセルの非極性疎水性内部は水性消化管内でセルトラリンを封鎖する作用をもち、またミセルはそれらの疎水性内部のため、本発明の目的にとって他の相分離した水 - 非混和性ビヒクルと作用的に均等、または機能的に同様であると思われる。したがって、水性環境でミセルを形成するビヒクルはいずれも、本発明の目的にとって“水 - 非混和性”であるとみなされる。

本明細書中で用いる“摂取 (ingestion)”という用語は、本質的に“嚥下 (swallowing)”と同義語である。

硬質ゼラチンまたは軟質ゼラチンカプセル内に溶液または懸濁液として封入されるセルトラリンの量は、好ましくは少なくとも10mgAであり、300mgA以上に及びうる。この剤形に収容される量は、好ましくは10~250mgA、より好ましくは10~100mgAである。この剤形は一体成形であってもよく、または分割されて、たとえば同時もしくはほぼ同時に取込まれる2以上のユニットにより構成されていてもよい(たとえば一緒になってこの剤形を構成するカプセル)。

セルトラリンは本発明の剤形において、その塩基または医薬的に許容できる塩類の形で、また無水形または水和形でも使用できる。そのような形態すべてを本発明の範囲内において使用できる。用いるセルトラリンは、好ましくは遊離塩基、塩酸塩、アスパラギン酸塩、乳酸塩または乳糖塩である。後者3つの塩類は、同一出願人による国際特許出願(書類番号PC9337JTJ)に開示されており、その全体を援用する。

請求の範囲で療法量に関して“セルトラリン”と記載したのは、有効セルトラリン(本明細書中で“mgA”と略記する)、すなわち分子量306.2の非塩、非水和の遊離塩基である有効セルトラリンを意味する。“mgA”は、いかなる塩または水和形を望むとしても容易に均等な重量に換算できる。

さらに他の態様において本発明は、セルトラリンで処置できる疾病の処置方法であって、その処置を必要とする者に、カプセル封入された、水 - 非混和性ビヒクル中における療法上有効な量のセルトラリンまたはその医薬的に許容できる塩の溶液または懸濁液を含む剤形を投与することを含む方法を提供する。そのような疾病には、前記のものを含めて、セルトラリンで処置できることが当技術分野で知られているものが含まれる。

本発明の目的は、従来のセルトラリン剤形より短い T_{max} をもち、したがってより速やかに血流中に出現し、より速やかに療法効果を現わすことができるセルトラリン剤形を提供することである。より速やかな療法効果は、パニックや早漏の改善など急性適応症に特に重要である。

さらに他の本発明の目的は、クロリドイオンを含有する使用環境、たとえば胃、小腸、またはインビトロ模擬クロリドイオン含有胃液中で、これと同じであるが水 - 非混和性ビヒクルの代わりに水混和性ビヒクルを含有する剤形と比較して、セルトラリンの沈殿が少ないセルトラリン剤形を提供することである。

10

20

30

40

50

詳細な説明

用いる個々のビヒクル中におけるセルトラリンまたは医薬的に許容できる特定の塩の必要な溶解度は、軟質ゼラチンカプセルに必要なセルトラリンの量に依存する。本発明のカプセル剤は、一般に1.5ml以下の体積をもつ。本発明の好ましいカプセル剤は、1ml以下の体積をもつ。より好ましいカプセル剤は、0.8ml以下の体積をもつ。療法用量を得るために、1個より多いカプセル剤を同時に投与してもよい。

本発明の剤形の最も単純な形状のものは、療法量のセルトラリン塩基またはその塩類、好ましくは塩酸塩、アスパラギン酸塩、酢酸塩または乳酸塩を適切なビヒクルに溶解し、この溶液を常法により軟質ゼラチンまたは硬質ゼラチンカプセルに封入することにより製造できる。本発明のセルトラリンビヒクルは、水に添加すると非混和性の液滴、ミクロエマルジョンまたはミセルを形成する溶剤または溶剤混合物を含む。その溶剤が水に分子モノマーとして溶解する単一溶剤ビヒクルは、本発明にはビヒクルとして有用でない。たとえば水に分子状で溶解する単一の水混和性溶剤、たとえばエタノールまたはPEG-400は、本発明には用いられない。しかしそのような水混和性溶剤を副成分として、すなわち全ビヒクル体積の約30%未満でセルトラリンビヒクルに含有させてもよい(たとえばセルトラリン溶解度を改善するために)。

本発明の水-非混和性溶剤には、水-非混和性油が含まれ、これにはトリグリセリド系植物油、たとえばサフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油、ヤシ油、綿実油、大豆油などが含まれる。合成または半合成の中鎖トリグリセリド油、たとえばミグリオール(登録商標、ハルスアメリカ、ニュージャージー州ピスカッタウェイ)またはカプテックス(Captex、登録商標、アピテック社、オハイオ州コロンブス)の商標で販売されているものも含まれる。一例は、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(ミグリオール-810、ミグリオール-812、カプテックス-300、カプテックス-355)、およびカプリル酸/カプリン酸/リノール酸トリグリセリド(ミグリオール-818)である。長鎖トリグリセリド油、たとえばトリオレイン、および室温で液体である他の混合鎖トリグリセリドも含まれる。鉱油も含まれる。

水-非混和性溶剤には、モノグリセリドおよびジグリセリド、たとえばカプムル(Capmul、登録商標、アピテック社、オハイオ州コロンブス)、およびイムビトル(Imwitor、登録商標、ハルスアメリカ、ニュージャージー州ピスカッタウェイ)も含まれる。一例は、モノオレフィン(カプムル-GMO)、オクタン酸およびデカン酸モノ-およびジ-グリセリド(イムビトル-742、カプムルMCM)、およびモノオクタノイン(イムビトル-308)などである。

モノ-、ジ-および/またはトリグリセリドの混合物も使用できる。

好ましい油は、室温で液体である。好ましいモノ-、ジ-および/またはトリグリセリドは、平均アシル鎖長4~18炭素、より好ましくは6~14炭素のものである。

有用なビヒクルにはさらに、短鎖の酸およびアルコール類の各種液体エステル、たとえばカプリル酸/カプリン酸プロピレングリコールエステル(ミグリオール-840、カプテックス-200)が含まれる。室温または体温で液体である脂肪酸、たとえばカプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、オレイン酸またはリノール酸も有用である。

さらに有用なビヒクルには、半固体ビヒクル、たとえば商品名ゲルシア(Gelucire、登録商標)で販売されているものが含まれる。一例は、PEG-32-グリセリル-ラウレート(ゲルシア44/14)、および脂肪酸の具リセロールエステル(ゲルシア33/01)である。

さらに有用なビヒクルには、セルトラリン溶解能をもつ界面活性剤および乳化剤も含まれる。これらの界面活性剤および乳化剤は、水性媒質と混合するとミセルを形成する。一例は、ポリソルベート-80、ノニルフェノキシポリオキシエチレン、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、PEG-6グリセリルモノオレエート(ラブラフィル(Labrafil)M-1944-CS)、PEG-6グリセリルリノレエート(ラブラフィルM-2125-CS)などである。

前記のように、好ましいビヒクルは、セルトラリンまたはその医薬的に許容できる塩類のうち1種類を約16.7mgA/ml以上の濃度で溶解しうるものである。後記実施例4に示すように、ある種のカプセル封入ビヒクルは、配合物がクロリドイオン含有環境(たとえば模擬

10

20

30

40

50

消化管内容物)と混合された後、セルトラリンを溶解状態に維持することにつき、他より高い能力をもつ。より好ましいビヒクルは、実施例4の記載に従って測定したように0.1N

HClまたはリン酸緩衝食塩液(pH5.8)の存在下でセルトラリンの沈殿を阻止するものである。これらのカプセル封入ビヒクルは、使用環境、すなわち消化管内腔での沈殿またはゲル化を最小にし、したがってセルトラリンが投与後に血液中に出現する速度を最大にするので、より好ましい。これらの好ましいビヒクルがクロリドを含有する生理的液体モデルと混合した場合にセルトラリンの沈殿を完全またはほとんど完全に阻止するのではないとしても、セルトラリン沈殿速度に与えるいかなる作用も有利である。インビボでは、高い吸収速度定数(ARC)によって明らかのように、腸管壁はセルトラリンを速やかに吸収する高い能力をもつ。沈殿と吸収は利用可能な可溶性セルトラリンに対し競合するので、一時的であってもセルトラリンを溶解状態に維持する配合物はいずれも有用であろう。この基準に従えば、より好ましいビヒクルは、植物油、たとえばサフラワー油およびオリーブ油；中鎖トリグリセリド、たとえばカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；モノグリセリドおよびジグリセリド、たとえば中鎖モノグリセリドおよびジグリセリド；アシル化ポリオール、たとえばジカプリル酸/カプリン酸プロピレングリコールエステル；脂肪酸、たとえばオレイン酸；ならびに界面活性剤、たとえばポリソルベート-80である。

実施例4に示すように、最も好ましいビヒクルは、0.1N HClまたはリン酸緩衝食塩液(pH5.8)中でセルトラリンの沈殿を阻止するものである。これらには、中鎖(すなわち鎖当たり6~14個の炭素)トリグリセリド、たとえばカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；モノグリセリドおよびジグリセリド、たとえば中鎖モノグリセリドおよびジグリセリド；アシル化ポリオール、たとえばカプリル酸/カプリン酸プロピレングリコールエステル；脂肪酸、たとえばオレイン酸；ならびに界面活性剤、たとえばポリソルベート-80が含まれる。最も好ましいビヒクルは、使用環境でセルトラリン塩酸塩を可溶化し、したがってセルトラリンが最初に遊離塩基、塩酸塩または他の医薬的に許容できる塩のいずれで投与されたかにかかわらず、クロリドを含有する生理学的溶液中でこの塩の沈殿を最少にする能力をもつ。最も好ましいビヒクルは、約0.1mgA/mlを超えるセルトラリン塩酸塩溶解度を示し(生理的液体中でセルトラリンの沈殿を阻止するために)、さらにいかなる形態のセルトラリンについても約16.7mgA/mlを超えるセルトラリン溶解度を示す(0.8mlのゼラチンカプセル内で10mgA以上の投与を可能にするために)。

したがって本発明に有用なビヒクルは水-非混和性であり、一般に下記のように好ましさの程度が高くなる順に並べることができる：

- 1.有用 - 水-非混和性ビヒクル；
- 2.好ましい - カテゴリー(1)：任意の形態のセルトラリン(たとえば遊離塩基または任意の酸付加塩)が少なくとも約16.7mg/mlの溶解度を示すビヒクル；
- 3.より好ましい - カテゴリー(2)：水混和性ビヒクルと比較して、クロリドイオンを含有する模擬胃液、たとえば0.1N HCl中、またはクロリドイオンを含有する模擬腸液、たとえば0.15M塩化ナトリウムを含有する50mMリン酸緩衝液(pH5.8)中において、任意の形態のセルトラリンの沈殿を減少させるビヒクル；
- 4.より好ましい - カテゴリー(2)：水混和性ビヒクルと比較して、クロリドイオンを含有する模擬胃液、たとえば0.1N HCl中、またはクロリドイオンを含有する模擬腸液、たとえば0.15M塩化ナトリウムを含有する50mMリン酸緩衝液(pH5.8)中において、任意の形態のセルトラリンの沈殿を減少させるビヒクル。

水-非混和性溶剤を界面活性剤および乳化剤と混合することができる。これは、この水-非混和性溶剤/乳化剤ビヒクルが水と混合した場合に、消化管内と同様に小さな、又は顕微鏡的なビヒクル滴(たとえばマイクロエマルジョン)を自然に形成させるためである。そのような混合物には、トリグリセリドと、またはモノ-およびジ-グリセリドとポリソルベートとの混合物、たとえばカプムル(登録商標)-MCMとポリソルベート-80の混合物、またはミグリオール(登録商標)-812とポリソルベート-80の混合物(それぞれ99/1~50/50の比率)が含まれる。さらに他の有用な混合物には、モノ-、ジ-およびトリグリセリドとポリソルベートの混合物、たとえばカプムル-MCM/ミグリオール-812/ポリソ

10

20

30

40

50

ルベート - 80の混合物であって、カプムル - MCMがビヒクルの40~80%を占め、残りはミグリオール - 812とポリソルベート - 80の任意の組合わせであるものが含まれる。さらに他の有用な混合物には、植物油と界面活性剤、たとえば比率99:1~50:50のオリーブ油/ポリソルベート - 80、または比率99:1~50:50のトウモロコシ油/ラブラフィル - 2125 - C Sが含まれる。ビヒクル中におけるセルトラリン溶解度を最適にするために、またはビヒクル粘度を改善してカプセル充填を補助するために、ポリエチレングリコール(一般に平均分子量200~600のもの)、および他の水混和性溶剤、たとえばグリセリン、エタノール、プロピレングリコールをビヒクルの30%までの量で含有させてもよい。

前記タイプのビヒクル中におけるセルトラリンの溶液を軟質ゼラチンカプセルに封入するか、または硬質ゼラチンカプセルに封入する。硬質ゼラチンカプセルに封入する場合、漏れを防ぐために2つのカプセル殻片の間の継ぎ目を、たとえばゼラチンストリップでシールすることが好ましい。軟質ゼラチンカプセル内への封入法は周知であり、“The Theory and Practice of Industrial Pharmacy”, L.Lachman, H.LiebermanおよびJ.Kanig(リー・アンド・フェビガー出版社)に記載されている。

本発明の剤形を経口投与すると、即時放出型セルトラリン錠、たとえばゾロフト(登録商標)錠と比較して、 T_{max} が少なくとも0.5時間、好ましくは少なくとも1時間、より好ましくは少なくとも1.5時間短縮される。ある剤形が T_{max} を短縮させるか否かを調べるために、12人以上の健康な絶食したボランティアにおいて、交叉臨床試験を実施することができる。この群の半数には被験セルトラリン剤形を投与し、この群の半数には同一用量の即時放出型セルトラリン剤形(たとえばゾロフト錠)を投与する。後記実施例に記載するように投与前および投与後の適切な時点で血液を採取し、適切なアッセイ法で血中セルトラリン濃度を測定する。少なくとも1週間のウォッシュアウト期間後、各群に交代した剤形を投与し、上記と同様に血中セルトラリン濃度を測定する。各被験者について、 T_{max} (即時放出剤形)マイナス T_{max} (被験剤形)を判定する。次いでこれらの差を平均して、平均 T_{max} 差を求める。この数値が0.5時間を超える場合、その剤形は本発明の剤形である。この数値が1時間を超える場合、その剤形は本発明の好ましい剤形である。

説明のために下記の情報を提示する：

1. 別途指示しない限り、%による量の記載は全重量に対する重量%を意味する。
2. “使用環境”とは、消化管の水性環境を意味する。
3. “mgA”は、遊離塩基と当量である有効セルトラリンのmgを現す。

実施例 1

この実施例は、セルトラリンを消化管の異なる部分に直接投与したときセルトラリンの吸収が異なることを証明する。特に、この実施例は、セルトラリンを十二指腸に直接に送達すると、より一般的な胃への経口投与と比較してより速やかにセルトラリンのピーク血中濃度に達することを証明する。これは、 T_{max} はセルトラリン配合物の変更により短縮することができ、吸収後代謝現象による6~7時間に制限されないことを示す。この実施例はさらに、セルトラリン水溶液を胃に直接送達しても、即時放出錠の投与と比較して T_{max} は短縮されないことを証明する。したがって、カプセル封入された水混和性溶液中においてセルトラリンを送達しても、現在知られている即時放出型セルトラリン錠と比較して T_{max} は短縮されないであろう。

6人ずつのボランティア2群に、200mgのセルトラリンまたはプラシーボを異なる4つの交叉方式で投与した。投与は下記によった：(1)錠剤の経口投与、または(2)経鼻腸管を介して、胃、十二指腸、もしくは小腸の回盲領域に溶液を注入、または(3)肛門挿管法により横行結腸内へ注入。

異なる4回で、A群には下記を投与した：(1)セルトラリン即時放出錠の経口投与+プラシーボ溶液を胃に注入、または(2)プラシーボ錠の経口投与+セルトラリン溶液を胃に注入、または(3)プラシーボ錠の経口投与+セルトラリンを小腸の回盲分岐点に注入、または(4)プラシーボ錠の経口投与+プラシーボ溶液を小腸の回盲分岐点に注入。異なる4回で、B群には下記を投与した：(1)セルトラリン即時放出錠の経口投与+プラシーボ溶液を十二指腸に注入、または(2)プラシーボ錠の経口投与+セルトラリン溶液

10

20

30

40

50

を十二指腸に注入、または(3) プラシーボ錠の経口投与 + セルトラリンを横行結腸に注入、または(4) プラシーボ錠の経口投与 + プラシーボ溶液を横行結腸に注入。

経口セルトラリン投与は2個の100mgゾロフト(登録商標)錠として行われた。注入液は2mg/ml溶液として20ml/分の速度で5分間投与された。

血液試料を、投与前、ならびに投与後0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144、192および240時間目に採取した。セルトラリンを基本的ヒト血漿からメチル t - ブチルエーテル中へ抽出し、続いて誘導体化してトリフルオロアセチル付加物を形成することにより、血漿セルトラリン濃度を測定した。電子捕獲検出を伴うキャピラリーガスクロマトグラフィーにより分析を行った。セルトラリンの総全身分布量 (total systemic exposure) は、特定の群の各被験者について血漿セルトラリン濃度 - 対 - 時間曲線 (AUC) 下の面積を測定し、次いでその群について平均AUCを計算することにより判定された。C_{max} は、被験者において達した最高血漿セルトラリン濃度である。T_{max} はC_{max} に達した時間である。この実施例についての血漿薬物動態データを表1に示す。表1-1には、種々の投与方式についてのC_{max}、T_{max} およびAUCの平均測定値を示す。胃内への注入は、錠剤の経口投与後にみられるものと類似C_{max}、T_{max} およびAUC値を与えた(A群)。これは、この注入法自体ではセルトラリンの薬物動態に何ら実質的变化が得られないことを示す。これはさらに、セルトラリン錠の崩壊と溶解に要する時間は、長い(7時間) T_{max} を生じる要因ではないことを示す。十二指腸内への注入は、錠剤の経口投与後にみられるものと類似のC_{max} およびAUC値を与えた。しかし十二指腸への注入(B群)は、錠剤の経口投与またはセルトラリン水溶液の胃内注入後にみられるものより予想外に短いT_{max} を与えた。これは、経口薬物送達方法の変更により目的とする短いT_{max} が得られる可能性のあることを示す。

この実施例は、経口セルトラリン投与量の一部を十二指腸に進入するまで封鎖しておけばT_{max} を短縮できることを示唆する。この実施例はまた、十二指腸への直接投与に際しみられたT_{max} (3.7時間) は、セルトラリンが示すほど高い腸透過性をもつ薬物について理論的に可能であるT_{max} より長いことも証明する(開示内容を参照)。

表1-1

消化管の各所に送達した200mgのセルトラリンの薬物動態

A 群			
投与経路	C _{MAX} (ng/ml)	T _{MAX} (時)	AUC _{0-LAST} (ng・時/ml)
経口錠	39.9	7.0	1174.5
胃灌流	35.6	7.0	923.1
回盲灌流	27.3	5.0	727.1
B 群			
投与経路	C _{MAX} (ng/ml)	T _{MAX} (時)	AUC _{0-LAST} (ng・時/ml)
経口錠	44.7	6.7	1153.4
十二指腸灌流	48.8	3.7	1270.3
結腸灌流	10.9	4.4	179.4

実施例2

セルトラリン遊離塩基、セルトラリン塩酸塩およびセルトラリン乳酸塩の溶解度を、下記に従って一連の溶剤中において測定した。75mgのセルトラリン塩基または塩を遠心管中へ秤量し、250μgの溶剤を添加した。75mg全体が溶解しない場合、セルトラリンが溶解するまで溶剤を250μgずつ追加した。溶存セルトラリン濃度をHPLCにより測定した。また溶存セルトラリン試料を5で一夜保存し、次いで室温にまで高めた。この温度処理後も溶存試料はすべて溶液状態を維持した。溶解度測定値を表2-1に報告する。

“発明の背景”に記載したように、50mgA用量に好ましいピヒクルは83mg/mlを超えるセルトラリン溶解度を示す。したがって50mgA用量に有用なセルトラリン/ピヒクルの組合わ

せは、カプムル（登録商標）- MCM中の乳酸セルトラリン、およびカプムル - MCM、サフラワー油またはポリソルベート - 80中のセルトラリン塩基である。10mgA用量に好ましいビヒクルは16.7mg/mlを超えるセルトラリン溶解度を示す。したがって10mgA用量に有用なセルトラリン/ビヒクルの組合わせは、カプムル（登録商標）- MCM中の乳酸または塩酸セルトラリン、およびカプムル - MCM、サフラワー油またはポリソルベート - 80中のセルトラリン塩基である。PEG - 400は水混和性であるから、本発明に有用なセルトラリンビヒクルではない。

表2-1

選択したビヒクル中における
セルトラリン（塩基または塩酸塩もしくは乳酸塩として）の溶解度

塩基または塩	溶解度 PEG-400中 (mgA/ml)	溶解度 カプムル-MCM中 (mgA/ml)	溶解度 サフラワー油中 (mgA/ml)	溶解度 ポリソルベート-80中 (mgA/ml)
遊離塩基	286<X<572	150<X<300	200<X<400	~102
塩酸塩	13<X<18	~45	<9	<14
乳酸塩	~23	97<X<193	<8	<12

実施例 3

この実施例は、ポリソルベート - 80がクロリドイオンの存在下でセルトラリンの沈殿を阻止するセルトラリンビヒクルであることを証明する。セルトラリン塩基をPEG - 400またはポリソルベート - 80に溶解した。この試験溶液1mlを生理食塩液（0.9% NaCl、pH4.2）15mlに添加し、激しく攪拌した。15分後および2時間後に、アリコートを採用し、濾過し、HPLCによりセルトラリンについてアッセイした。表3 - 1は、セルトラリンのPEG - 400溶液をNaCl溶液に添加するとセルトラリンの一部が沈殿することを証明する。セルトラリンのポリソルベート - 80溶液をNaCl溶液に添加しても沈殿は生じない。

表3-1

0.9% NaCl中への
セルトラリン塩基のPEG-400またはポリソルベート-80溶液の希釈

ビヒクル	ビヒクル中 濃度 (mgA/ml)	食塩液中 希釈後の 予想濃度 (mgA/ml)	食塩液中希釈後 の測定濃度 15分後 (mgA/ml)	食塩液中希釈後 の測定濃度 2時間後 (mgA/ml)
PEG-400	50	3.1	0.9	2.1
PEG-400	100	6.25	0.7	1.8
ポリソルベート-80	50	3.1	3.1	3.1
ポリソルベート-80	100	6.25	6.25	6.25

実施例 4

この実施例は、より好ましいセルトラリンビヒクルを選択するためのインビトロ試験法を示す。前記のように、好ましいビヒクルは、嚥下しやすい大きさのカプセル中に療法用量を封入できるのに十分な濃度でセルトラリンまたはその塩類のうち1種類を溶解しうる、水 - 非混和性ビヒクルである。この実施例に示すように、より好ましいビヒクルは、(a) 0.1N塩酸および/または(b) 0.15M塩化ナトリウムを含有する50mMリン酸緩衝液（pH5.8）の存在下でのセルトラリンの沈殿を少なくするものである。溶液（a）は模擬胃液、

10

20

30

40

50

溶液 (b) は模擬胃液である。インピボで、低溶解性セルトラリン塩類の沈殿速度を低下させることにより、または低溶解性セルトラリンゲルの形成速度を低下させることにより、セルトラリンの速やかな吸収が促進される。

セルトラリン塩基を下記3種類のビヒクルに50mg/mlの濃度で溶解した：(1)ポリエチレングリコール-400 (PEG-400)、(2)カプムル(登録商標)-MCM、および(3)サフラワー油。PEG-400は水性媒質と混和性であり、一方カプムル-MCMおよびサフラワー油は混和性でない。1mlの被験溶液を10mlの(a)0.1N HCl溶液および(b)リン酸緩衝食塩液(PBS) pH5.8に添加し、激しく攪拌した。15分後および2時間後に、アリコートの試料を採取し、遠心して固体と水層および非水層とを分離した。アリコートの水層および非水層を採取し、HPLCによりセルトラリンについてアッセイした。実験計画を表4-1に模式的に示す。表4-2および4-3には、これらの実験の結果をまとめる。これらの結果は、15分目と2時間目のセルトラリン濃度が互いに有意には異なることを示す。これらの表のデータは、セルトラリンのPEG-400溶液0.1N HClまたはリン酸緩衝食塩液のいずれに添加しても、大部分のセルトラリンが沈殿することを証明する。カプムル-MCMの場合、データは大部分(添加量の>95%)のセルトラリンが溶解したままであることを証明する。したがって、実質的なセルトラリン沈殿はない。サフラワー油の場合、0.1N HClの存在下では、有意ではあるが不完全な(81%)のセルトラリン沈殿が生じた。しかしサフラワー油中のセルトラリン塩基溶液をリン酸緩衝食塩液に添加した場合、沈殿はほとんどまたは全くみられない。

これらの結果は、PEG-400などセルトラリン用の水混和性ビヒクルが生理的条件下でセルトラリンを溶解状態に維持する能力をもたないことを証明する。水-非混和性ビヒクルは確実にこの能力をもつ。カプムル-MCM(オクタン酸およびデカン酸のモノ-および-グリセリド)は、模擬胃液の存在下および模擬腸液の存在下でセルトラリンを溶解状態に維持する能力をもつ。したがって、中鎖モノ-およびジ-グリセリドは最も好ましいセルトラリン封入溶剤群の一員である。理論に拘束されたくはないが、この最も好ましい群はセルトラリン塩酸塩を可溶化する能力をもち、したがって最初に投与したセルトラリンの形態に関係なく、クロリドを含有する模擬胃液または模擬腸液の存在下でセルトラリンの溶解性を維持する能力をもつと思われる。表4-4は、カプセル封入したセルトラリン溶液剤形に用いるのに適した種々の水-非混和性セルトラリンビヒクル中におけるセルトラリン塩酸塩の平衡溶解度を示す。表4-4は、カプムル(登録商標)-MCM、ミグリオール(登録商標)-810(カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド)、カプテックス(登録商標)-200(プロピレングリコールジカプリル酸/カプリン酸エステル)、およびオレイン酸が、0.1mgA/mlより高い濃度でセルトラリン塩酸塩を溶解する能力をもち、オリーブ油およびサフラワー油はこの能力をもたないことを示す。

10

20

30

表4-2：沈殿試験におけるセルトラリンのHPLC分析結果：溶解媒質に
セルトラリン遊離塩基溶液を添加した15分後

セルトラリン 遊離塩基の 初期濃度	溶解媒質 (10 mL)	水層中の セルトラリン 濃度 (mgA/ mL)	非水層中の セルトラリン 濃度 (mgA/ mL)	水層中の セルトラリン 予想濃度 (mgA/mL)
PEG 400 50 mgA/ mL (溶解媒質 10mlに 1mlを 添加)	0.1 N HCl	0.6	XX	4.55
	リン酸緩衝 食塩液 pH 5.8	0.16	XX	4.55
カプセル MCM 50 mgA/ mL (溶解媒質 10mlに 1mlを 添加)	0.1 N HCl	0.38	44	5.00
	リン酸緩衝 食塩液 pH 5.8	0.18	48	5.00
サフラワー油 50 mgA/ mL (溶解媒質 10mlに 1mlを 添加)	0.1 N HCl	0.48	4.8	5.00
	リン酸緩衝 食塩液 pH 5.8	0.19	45	5.00

10

20

30

表4-3：沈殿試験におけるセルトラリンのHPLC分析結果：溶解媒質に
セルトラリン遊離塩基溶液を添加した120分後

セルトラリン 遊離塩基の 初期濃度	溶解媒質 (10 mL)	水層中の セルトラリン 濃度 (mgA/ mL)	非水層中の セルトラリン 濃度 (mgA/ mL)	水層中の セルトラリン 予想濃度 (mgA/mL)
PEG 400 50 mgA/ mL (溶解媒質に 1 mlを 添加)	0.1 N HCl	0.35	XX	4.55
	リン酸緩衝 食塩液 pH 5.8	0.12	XX	4.55
カブムル MCM 50 mgA/ mL (溶解媒質に 1 mlを 添加)	0.1 N HCl	0.31	44.2	5.00
	リン酸緩衝 食塩液 pH 5.8	0.16	48.6	5.00
サフラワー油 50 mgA/ mL (溶解媒質に 1 mlを 添加)	0.1 N HCl	0.48	3.2	5.00
	リン酸緩衝 食塩液 pH 5.8	0.19	44.6	5.00

表4-4：選択したビヒクル中におけるセルトラリン塩基および塩酸塩の
平衡溶解度

ビヒクル	遊離塩基溶液 mgA/ml	塩酸塩溶液 mgA/mL
カブムル-MCM	>50	38.0
ミグリオール810	>50	42.0
カプテックス200	>50	0.63
オレイン酸	>50	0.82
オリーブ油	>50	< 0.01 (検出限界未満)
サフラワー油	>50	< 0.01 (検出限界未満)

セルトラリンのHPLCアッセイ：

セルトラリン濃度を評価するために逆相高能力液体クロマトグラフィー (HPLC) を採用し

10

20

30

40

50

た。

HPLC条件：

移動相：リットル当たりの移動相：270mLのテトラヒドロフラン、230mLのメタノールおよび400mLの緩衝液。緩衝液は25mMリン酸トリエチルアミンからなっていた。これは1.7mLのリン酸および3.5mLのトリエチルアミンを1リットルの水に添加することにより調製された。最終移動相のPHをトリエチルアミンにより見掛けpH値 8.0 ± 0.1 に調整した。

移動相の流速：1.0mL/分

カラム：

プレサチュレーターカラム：ウォーターズ、シンメトリー（Symmetry）C - 18、3.0×4.6 mmのガードカートリッジをポンプの後、自動サンプリング装置の前に設置。

ガードカラム：ウォーターズ、シンメトリーC - 18、3.0×4.6mmのガードカートリッジを自動サンプリング装置の後、分析カラムの前に設置。

分析カラム：ウォーターズ、シンメトリーC - 18、250×4.6mm。

検出：230nmのUV

カラムヒーター：35

インクジェクター容積：20 μ L

標準液に関する反応係数を用いて、試料のセルトラリン濃度を計算した。

$$\text{反応係数 (RF)} = \frac{A_R \times DF}{W_R \times P}$$

式中

A_R = 標準液のピーク面積

W_R = 作業標準液の重量

P = 作業標準液の純度係数（小数）（たとえば99.2% = 0.992）

DF = 希釈係数

実施例 5

カプムル（登録商標） - MCM中における50および100mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調製する。これらの溶液を0.5mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、それぞれ25および50mgAの単位用量を得る。

実施例 6

カプムル（登録商標） - MCM中における125mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調製する。この溶液を0.8mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、100mgAの単位用量を得る。

実施例 7

サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油またはトウモロコシ油中における50および100mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調製する。これらの溶液を0.5mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、それぞれ25および50mgAの単位用量を得る。

実施例 8

サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油またはトウモロコシ油中における200mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調製する。これらの溶液を0.5mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、100mgAの単位用量を得る。

実施例 9

ポリソルベート - 80中における37.5および75mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調製する。これらの溶液を0.67mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、それぞれ25および50mgAの単位用量を得る。

実施例 10

カプムル（登録商標） - MCM中における37.5および75mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調製する。これらの溶液を0.67mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、それぞれ25および50mgAの単位用量を得る。

実施例 11

サフラワー油/PEG - 400（80/20 v/v）中における62.5mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調

10

20

30

40

50

製する。この溶液を0.8mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、50mgAの単位用量を得る。同様に31.25mgA/mlの溶液をカプセル封入し、25mgAの用量を得る。

実施例12

サフラワー油 / ポリソルベート - 80 (80/20 v/v) 中における62.5mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調製する。この溶液を0.8mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、50mgAの単位用量を得る。同様に31.25mgA/mlの溶液をカプセル封入し、25mgAの用量を得る。

実施例13

カプムル (登録商標) - MCM/ポリソルベート - 80 (80/20 v/v) 中における62.5mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調製する。この溶液を0.8mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、50mgAの単位用量を得る。同様に31.25mgA/mlの溶液をカプセル封入し、25mgAの容量を得る。

10

実施例14

ミグリオール (登録商標) - 810/ポリソルベート - 80 (80/20 v/v) 中における62.5mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調製する。この溶液を0.8mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、50mgAの単位用量を得る。同様に31.25mgA/mlの溶液をカプセル封入し、25mgAの用量を得る。

実施例15

カプムル (登録商標) - MCM/ミグリオール (登録商標) - 810/ポリソルベート - 80 (60/20/20 v/v/v) 中における62.5mgA/mlのセルトラリン塩基溶液を調製する。この溶液を0.8mlの充填体積で軟質ゼラチンカプセルに封入し、50mgAの単位用量を得る。同様に31.25mgA/mlの溶液をカプセル封入し、25mgAの用量を得る。

20

実施例16

実施例5～15のセルトラリン溶液を20mgA/mlで調製し、0.5mlを軟質ゼラチンカプセルに封入して10mgAの用量を得る。

実施例17

実施例5～15のセルトラリン溶液を硬質ゼラチンカプセルに封入し、2個のカプセル間の継ぎ目をゼラチンでシールする。

フロントページの続き

- (51) Int.Cl.⁷ F I
A 6 1 P 43/00 A 6 1 P 43/00 1 1 1
- (74)代理人 100098590
弁理士 中田 隆
- (72)発明者 キュラトロ, ウィリアム・ジョン
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 5 7, ナイアンティック, パトリック・プレイス 1 8
- (72)発明者 シャンカー, ラヴィ・マイソアー
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 4 0, グロートン, メリディアン・ストリート・エクステン
ション 6 0 0, ナンバー 8 1 6

審査官 村上 騎見高

- (56)参考文献 特開平0 9 - 0 3 0 9 5 9 (J P , A)
国際公開第 9 6 / 0 9 0 4 7 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)
A61K 31/00 - 33/44
CA(STN)
REGISTRY(STN)