

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6113203号
(P6113203)

(45) 発行日 平成29年4月12日 (2017.4.12)

(24) 登録日 平成29年3月24日 (2017.3.24)

| | |
|----------------------------------|-----------------|
| (51) Int.Cl. | F I |
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 |
| A 6 1 K 47/32 (2006.01) | A 6 1 K 47/32 |
| A 6 1 K 47/38 (2006.01) | A 6 1 K 47/38 |
| A 6 1 K 47/36 (2006.01) | A 6 1 K 47/36 |
| A 6 1 K 9/16 (2006.01) | A 6 1 K 9/16 |

請求項の数 17 外国語出願 (全 31 頁)

| | | | |
|--------------|-------------------------------------|-----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2015-145 (P2015-145) | (73) 特許権者 | 591003013 |
| (22) 出願日 | 平成27年1月5日 (2015.1.5) | | エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー |
| (62) 分割の表示 | 特願2013-523581 (P2013-523581) の分割 | | F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT |
| 原出願日 | 平成23年8月8日 (2011.8.8) | | スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124 |
| (65) 公開番号 | 特開2015-107986 (P2015-107986A) | (74) 代理人 | 110001508 特許業務法人 津国 |
| (43) 公開日 | 平成27年6月11日 (2015.6.11) | (74) 代理人 | 100078662 弁理士 津国 肇 |
| 審査請求日 | 平成27年2月4日 (2015.2.4) | (74) 代理人 | 100116528 弁理士 三宅 俊男 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/372, 693 | (74) 代理人 | 100146031 弁理士 柴田 明夫 |
| (32) 優先日 | 平成22年8月11日 (2010.8.11) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 代謝型グルタミン酸5受容体 (mGlu5) アンタゴニストの医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

形成したマトリクスペレット中に分散している2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン又はその薬学的に許容しうる塩である化合物と、ポリ酢酸ビニル、エチルセルロース、及びポリ酢酸ビニル/ポビドンコポリマーからなる群より選択される、不溶性の速度制御ポリマーと、イオン性ポリ(メタ)アクリレート及びこれらの混合物からなる群より選択されるpH応答性ポリマーとを含み、マトリクスペレット剤組成物の形態である、水難溶性の薬物のための薬学的放出調節組成物。

【請求項2】

薬物が、pH7で0.0003mg/mLの溶解度を有する、請求項1に記載の薬学的放出調節組成物。

【請求項3】

前記化合物が、0.005重量%~5重量%の量で存在する請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記化合物が、0.5重量%~5重量%の量で存在する請求項1又は3に記載の組成物。

【請求項5】

前記化合物の粒径が、50ミクロン以下である請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記化合物の粒径が、20ミクロン以下である請求項1又は5に記載の組成物。

【請求項7】

前記化合物の粒径が、10ミクロン以下である請求項1、5又は6に記載の組成物。

【請求項8】

pH応答性ポリマーが、組成物の5重量%～50重量%の量で存在する請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

pH応答性ポリマーが、組成物の10重量%～40重量%の量で存在する請求項1又は8に記載の組成物。

【請求項10】

pH応答性ポリマーが、組成物の25重量%～35重量%の量で存在する請求項1、8又は9に記載の組成物。

【請求項11】

マトリクスペレット剤が、3000ミクロン未満の粒径を有する請求項1に記載の組成物。

【請求項12】

マトリクスペレット剤が、2000ミクロン未満の粒径を有する請求項1又は11に記載の組成物。

【請求項13】

マトリクスペレット剤が、400ミクロン～1500ミクロンの平均粒径を有する請求項1、11又は12に記載の組成物。

【請求項14】

不溶性ポリマーが、組成物の5重量%～50重量%の量で存在する請求項1に記載の組成物。

【請求項15】

不溶性ポリマーが、組成物の10重量%～35重量%の量で存在する請求項1又は14に記載の組成物。

【請求項16】

不溶性ポリマーが、組成物の5重量%～25重量%の量で存在する請求項1、14又は15に記載の組成物。

【請求項17】

組成物が、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、流動促進剤、滑沢剤、球形強化剤、放出調節剤及び/又は結合剤を更に含む請求項1に記載の組成物。

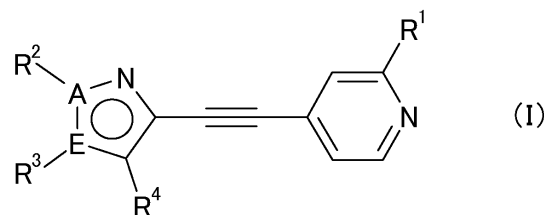
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式I

【化1】



(式中、

A又はEのうちの一方はNであり、そして、他方はCであり；

R¹は、ハロゲン又はシアノであり；

R²は、低級アルキルであり；

10

20

30

40

50

R^3 は、アリール又はヘテロアリールであり、これらは各々、場合によりハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、シアノ又は $NR'R''$ から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって置換されていてもよく、

あるいは、

1 - モルホリニル、

場合により $(CH_2)_mOR$ によって置換されている1 - ピロリジニル、

場合により $(CH_2)_mOR$ によって置換されているピペリジニル、

1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、又は

場合により低級アルキルもしくは $(CH_2)_m$ - シクロアルキルによって置換されているピペラジニル

10

によって置換されていてもよく；

R は、水素、低級アルキル又は $(CH_2)_m$ - シクロアルキルであり；

R' 及び R'' は、各々独立して、水素、低級アルキル、 $(CH_2)_m$ - シクロアルキル又は $(CH_2)_nOR$ であり；

m は、0又は1であり；

n は、1又は2であり；そして、

R^4 は、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)H$ 又は CH_2R^5 (式中、 R^5 は水素、 OH 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、又は $C_3 - C_{12}$ - シクロアルキルである) である)；

で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩と、速度制御ポリマーと、pH応答性ポリマーとを含む多微粒子組成物を提供する。

20

【0002】

前記組成物は、マトリクス錠剤、マトリクスペレット剤、又は層状ペレット剤の形態を含む。

【0003】

mGlu5アンタゴニストは、非晶質形態、溶媒和物で存在する場合もあり、又は他の成分と共に固体分散物、共結晶、もしくは複合体を形成する場合もある。

【0004】

多くの化学物質は、水難溶性であり、そして、pH依存性の溶解度を有する。この難溶性が、食事の影響を最小限に抑えた再現可能な薬物PKプロファイルの開発を著しく困難に

30

しており、ひいては、薬物のインビボにおける有効性及び安全性に影響を与えている。

【0005】

難溶性弱塩基性化合物の開発には幾つかの技術的課題が存在する。これら課題としては、前記化合物の胃液に対する可溶性が高いことに起因する用量ダンピング (dose dumping) が挙げられる。腸において難溶性であり且つ溶解速度が不十分であると、吸収及び生物学的利用能が低下する。また、難溶性であると、薬物動態における被験体間及び被験体内の変動が大きくなり、より広い安全域が必要になる。更に、生物学的利用能及びPKプロファイルに対する食事の影響が投与計画を複雑にしている。

【0006】

マトリクス錠剤、ペレット剤、浸透圧ポンプ等の幾つかの放出調節技術が知られている。これら技術は、主に、水溶性化合物の制御送達のために開発された。しかし、これらは、消化管において可溶性が低く、そして、放出が変動するので、難溶性であるか又は実質的に不溶性である薬物には不適切であることが証明されていることが多い。

40

【0007】

より新しい治療剤が出現し、そして、薬物動態及び患者の生理的要求の両方に対する理解が深まるにつれて、薬物の制御放出の課題が複雑になる。例えば、高度にpH依存性の可溶性を有する難溶性弱塩基性化合物の場合、治療域内で再現可能な薬物の血漿プロファイルを適切に向上させることはほとんど成功していない。これらアプローチを用いて得られたわずかな成功例は、主に、高度にpH依存性の可溶性プロファイル及び生理学的腸液における非常に低い可溶性に関連していた。この種の化合物の制御送達の成功は、腸液にお

50

る薬物放出速度、胃液及び腸液の両方におけるpH非依存性放出プロファイル、並びに薬物放出/吸収の被験体間及び被験体内最小変動の改善に依存する。

【0008】

これら問題に取り組むために幾つかの薬物送達技術が開発されている。これら技術はそれぞれ、pH非依存的に溶解する薬物組成物の開発においてある不都合を有する。

【0009】

1つのこのような方法は、遅延放出腸溶性ポリマーコーティングを塗布して、用量ダンピングを低減する。一般的に、このアプローチは、腸管に達するまで薬物の放出を遅延させるために腸溶性ポリマーの厚い層を塗布する。低pHの胃液において薬物の可溶性が高いことは、薬物の溶解及び拡散に対する強い駆動力を提供する。しかし、このアプローチは、局所刺激、速い吸収、高い C_{max} 及びCNSの副作用を生じさせる。この技術に関連する問題は、胃通過時間及び食事の影響の被験体間及び被験体内変動に起因する、予測不可能なPKプロファイルである。

10

【0010】

消化管において弱塩基性化合物をpH非依存的に薬物放出するための別の組成物ストラテジは、微小環境pH調整剤として有機酸を配合することである。例えば、不溶性フィルムコーティングを有するペレット剤からのフェノルドパムのpH非依存性放出が示されている。しかし、これら組成物には幾つかの問題があり、例えば、塩変換、低分子量の酸性pH調整剤の拡散の制御、及びS字形の放出プロファイルを生じさせる有機酸と膜との相互作用の可能性等である。

20

【0011】

腸液において難溶性であることに起因して、幾つかの化合物の吸収/生物学的利用能は、溶解速度により制限される。粒径を小さくすると溶解速度を改善することができ、これによって、より優れた吸収能及び有望な改善された治療を提供することができる。ウェットミリング及びナノテクノロジーは、水難溶性薬物に適用することができる2つの技術である。塩、共結晶、固体分散物、溶媒和物、又は非晶質形態の形成は、化合物の動的可溶性を上昇させて、薬物放出のためにより高い濃度勾配を提供する。粒径の減少及び薬物形態の変更は、被験体間及び被験体内の変動及び食事の影響を限定的にしか減少させることができない技術である。pHは、特に水難溶性塩基性化合物の場合、化合物の可溶性及び溶解速度に対して大きな影響を有する。

30

【0012】

ポリマーを組み合わせることによる薬物放出の制御が文献に記載されているが、これら系は、ゼロ次放出プロファイルを提供するように設計されている。更に、放出速度は、薬物の可溶性のpH依存性に対して敏感である。このような系は、より高いpHにおいて溶解速度を上昇させるための手段を有しない。

【0013】

本発明は、不活性コアと、本明細書に定義する式Iで表される化合物又はその塩を含む層と、速度制御ポリマーを含む制御放出層とを含む層状ペレット剤組成物を提供する。

【0014】

また、本発明は、このような組成物を形成するための方法を提供する。前記組成物は、治療抵抗性鬱病 (TRD) 及び脆弱X症候群を含むCNS関連障害の処置に有用である。

40

【0015】

インビボにおける薬物放出を再現可能に制御するために、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、又はヒプロメロース (hypermellose) 等の可溶性ポリマーと、エチルセルロース、ポリ酢酸ビニル、又はポリメタクリレート等のpH非依存性不溶性ポリマーとをコーティング又はマトリクスに適用してよい。pHは、膜又はゲル層を通じた水難溶性塩基性化合物の溶解の駆動力である。このような化合物の溶解速度及び吸収速度は、消化管の生理学的pHの変動によって影響を受ける。したがって、pHは、このような薬物の可溶性に対して大きな影響を有する。

【図面の簡単な説明】

50

【0016】

【図1A】図1は、疑似胃液（SGF）及び疑似腸液（SIF）中における実施例1の組成物の溶解プロファイルである。これは、比較例であって、本発明の実施例ではない。

【図1B】図1は、疑似胃液（SGF）及び疑似腸液（SIF）中における実施例1の組成物の溶解プロファイルである。これは、比較例であって、本発明の実施例ではない。

【図2】図2は、疑似胃液（SGF）及び疑似腸液（SIF）中における実施例2のマトリクス錠剤組成物のインピトロにおける溶解プロファイルである。

【図3】図3は、疑似胃液（SGF）及び疑似腸液（SIF）中における実施例3のマトリクスペレット剤組成物のインピトロにおける溶解プロファイルである。

【図4】図4は、疑似胃液（SGF）及び疑似腸液（SIF）中における実施例4のマトリクスペレット剤組成物のインピトロにおける溶解プロファイルである。

【図5】図5は、疑似胃液（SGF）及び疑似腸液（SIF）中における実施例5の層状ペレット剤組成物のインピトロにおける溶解プロファイルである。

【図6】図6は、疑似胃液（SGF）及び疑似腸液（SIF）中における実施例6の層状ペレット剤組成物のインピトロにおける溶解プロファイルである。

【図7】図7は、サルの疑似胃液（SGF）及び疑似腸液（SIF）中における実施例7で調製される組成物のインピボにおける血漿溶解プロファイル及びPKパラメータである。これは、比較例であって、本発明の実施例ではない。

【図8】図8は、実施例1（F6及びF7）、実施例3（F3）、実施例5（F2）、実施例6（F4）、実施例7（F1）の組成物のインピボにおける固有の溶解PKプロファイルである。

【図9】図9は、本明細書に開示されるマトリクス錠剤組成物を調製する工程を示す流れ図である。

【図10】図10は、本明細書に開示されるマトリクスペレット剤組成物を調製する工程を示す流れ図である。

【図11】図11は、本明細書に開示される層状ペレット剤組成物を調製する工程を示す流れ図である。

【0017】

本明細書に記載する組成物は、難水溶性薬物、特に、式Iで表される代謝型グルタミン酸5受容体（mGlu5）アンタゴニストをpH非依存的に送達する放出調節技術である。これら組成物は、マトリクス錠剤、マトリクスペレット剤、又は層状ペレット剤の形態であり、それぞれ、錠剤に成形したりカプセルに組み込んだりすることができる。本放出調節剤は、CNSに関連する有害事象を低減し、治療効果を改善し、耐容性を改善し、そして、食事の影響を低減するか又はなくす。

【0018】

「アリール」は、1つの個々の環からなる芳香族炭素環式基又は少なくとも1つの環が本来芳香族である1以上の縮合環を表す。好ましいアリール基は、フェニルである。

【0019】

用語「結合剤」は、凝集性混合物中にて活性医薬成分と非活性成分とを一緒に保持するために固体経口剤形の製剤において使用される物質を指す。結合剤の非限定的な例は、ゼラチン、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、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース及びデンプンを含む。

【0020】

用語「シクロアルキル」は、3～12個の炭素原子、好ましくは3～6個の炭素原子を含む飽和炭素環式基を意味する。

【0021】

用語「崩壊剤」は、流体環境に置かれたときに、圧縮された塊の破壊を補助するために錠剤又はカプセルブレンドに添加される賦形剤を指す。崩壊剤の非限定的な例は、アルギン酸塩、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム及び 化デンプンを含む。

10

20

30

40

50

【0022】

用語「充填剤」は、任意の医薬希釈剤を指す。

【0023】

用語「ゲル形成セルロースエーテル」は、特定の条件下で水性媒体中にてゲルを形成する、再生可能な植物源から得られる天然のポリマーセルロースの化学的修飾によって誘導されるポリマーを指す。

【0024】

用語「流動促進剤」は、その流動性を改善するために粉末に添加される物質を指す。流動促進剤の非限定的な例は、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、デンプン及びタルクを含む。

10

【0025】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

【0026】

用語「ヘテロアリアル」は、窒素、酸素又は硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含む芳香族の5員環又は6員環を指す。窒素から選択されるヘテロアリアル基が好ましい。このようなヘテロアリアル基の例は、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル又はピリダジニルである。

【0027】

用語「親水性ポリマー」は、極性又は荷電官能基を含むことにより水性媒体に対して可溶性になっているポリマーを指す。

20

【0028】

用語「不溶性ポリマー」は、水性媒体に溶解しないポリマーを指す。

【0029】

用語「イオン性ポリマー」は、pHに対して感受性である官能基からなるポリマーである。pHに依存して、官能基は、ポリマーをイオン化して、溶解を補助することができる。「アニオン性ポリマー」は、本明細書で使用するとき、一般的に、約pH5超で可溶性である。

【0030】

本明細書で使用される用語「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝状の飽和炭化水素残基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル等を意味する。

30

【0031】

用語「低級アルコキシ」は、酸素原子を介して結合している前述の定義の意味の低級アルキル残基を意味する。「低級アルコキシ」残基の例は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ等を含む。

【0032】

用語「低級ハロアルコキシ」は、1以上のハロゲンによって置換されている、上に定義した通りの低級アルコキシ基を意味する。低級ハロアルコキシの例は、1以上のC1、F、Br、又はIの原子によって置換されているメトキシ又はエトキシに加えて、本明細書における以下の実施例に具体的に例証する基を含むが、これらに限定されない。好ましい低級ハロアルコキシは、ジフルオロ-又はトリフルオロ-メトキシ又はエトキシである。

40

【0033】

用語「低級ハロアルキル」は、1以上のハロゲンによって置換されている、上に定義した通りの低級アルキル基を意味する。低級ハロアルキルの例は、1以上のC1、F、Br、又はIの原子によって置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又は*n*-ヘキシルに加えて、本明細書における以下の実施例に具体的に例証する基を含むが、これらに限定されない。好ましい低級ハロアルキルは、ジフルオロ-又はトリフルオロ-メチル又はエチルである。

【0034】

用語「滑沢剤」は、製錠又はカプセル化の工程の間に、圧縮された粉末の塊が機器に固

50

着するのを防ぐために粉末ブレンドに添加される賦形剤を指す。これは、ダイからの錠剤の押し出しを補助し、そして、粉末の流動を改善することができる。滑沢剤の非限定的な例は、ステアリン酸カルシウム、グリセリン、水添植物油、ステアリン酸マグネシウム、鉍油、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールを含む。

【 0 0 3 5 】

用語「マトリクス形成剤」は、放出を制御するために、生理学的流体に曝露されたときに剤形に剛性又は機械的強度を付与する非崩壊性ポリマーを指す。

【 0 0 3 6 】

用語「放出調節」技術は、持続放出 (S R)、持続作用 (S A)、長時間放出 (E R、X R、又は X L)、徐放、制御放出 (C R) と同義であり、そして、所定の期間にわたって製剤から薬物を放出させる技術を指す。

10

【 0 0 3 7 】

用語「多微粒子組成物」は、ペレット、ビーズ、ミリスフィア (millispheres)、ミクロスフェア、マイクロカプセル、凝集粒子等を含む薬物送達系で使用される固形粒子系を指す。

【 0 0 3 8 】

用語「粒径」は、レーザー回折によって測定したときの物質の直径の測定値を指す。

【 0 0 3 9 】

用語「pH応答性ポリマー」は、消化管の生理学的pHの変化に应答して浸透性が変化するpH依存性の可溶性を有するイオン化可能なポリマーを指す。pH応答性ポリマーの非限定的な例は、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、ポリ (メタ) アクリレート及びこれらの混合物を含む。1つの実施形態では、ポリ (メタ) アクリレートである。

20

【 0 0 4 0 】

薬学的に許容しうる担体、賦形剤等の用語「薬学的に許容しうる」は、薬理的に許容でき、そして、特定の化合物が投与される被験体に対して実質的に無毒であることを意味する。

【 0 0 4 1 】

用語「薬学的に許容しうる塩」は、無機酸もしくは有機酸、又は塩基に由来する任意の塩を指す。このような塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸とともに形成されるか；又は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフトエ酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸、又はトリメチル酢酸等の有機酸とともに形成される酸付加塩を含む。

30

【 0 0 4 2 】

用語「可塑剤」は、ポリマーのガラス転移温度を低下させて、前記ポリマーをより可塑性且つ変形可能に、すなわち、より可撓性にする物質を指す。可塑剤の非限定的な例は、セバシン酸ジブチル、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリド、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸ブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、トリアセチン及び中鎖トリグリセリドを含む。

40

【 0 0 4 3 】

用語「難溶性」は、溶解度が 3 3 mg/mL未満である化合物を指す。

【 0 0 4 4 】

用語「速度制御ポリマー」は、速度制御ポリマー膜における薬物放出のためにpH非依存性浸透性を提供するpH非依存性の不溶性ポリマーを指す。

【 0 0 4 5 】

用語「放出調節剤」は、組成物に添加したときに活性成分の溶解速度を変化させること

50

ができる任意の材料を指す。

【0046】

用語「球形化強化剤」は、組成物における粒子の球形性を強化するために組成物に添加される材料を指す。

【0047】

用語「実質的に水溶性である不活性材料」は、約1%w/wを超える水溶解度を有する任意の材料を指す。

【0048】

用語「界面活性剤」は、液体の表面張力を低下させ、そして、2つの液体間、又は液体と固体との間の界面張力を低下させる表面活性化合物を指す。界面活性剤の非限定的な例は、ポリソルベート及びラウリル硫酸ナトリウムを含む。

10

【0049】

用語「弱塩基性」は、可溶性に関するUSPの定義を用いて、酸性のpHでは易溶性～中程度に可溶性であるが、中性及びアルカリ性のpHでは難溶性～実質的に不溶性である化合物を指す。

【0050】

層状ペレット剤組成物は、pH応答性調節腸溶性コーティングでコーティングされている放出調節コアを含む。制御放出コアとpH応答性コーティングとの組み合わせにより、薬物の作用発現を遅延させることなく胃内で薬物放出を開始させ、そして、約10時間にわたって持続速度で継続させることができる。速度制御ポリマーとpH応答性ポリマーとの組み合わせにより、薬物放出を停止又は遅延させることなく胃液中で連続的に薬物を放出させることができる。この放出プロファイルは、一般的に、胃のpH及び滞留時間の変動に起因する腸溶性ポリマーコーティングに関連する用量ダンピングのリスクなく吸収のための薬物を連続的に放出させる。胃に移行した後、pHは約5.5～約7に上昇し、式Iで表される塩基性化合物の可溶性が低下する。pH応答性ポリマーは、膨潤及び溶解して、薬物の可溶性の低下を補うために膜浸透性を高め、これによってpH非依存性の放出速度が可能になる。

20

【0051】

マトリクス錠剤及びマトリクスペレット剤は、マトリクス成分としてpH応答性腸溶性ポリマーと速度制御ポリマーとの組み合わせを利用する。腸溶性ポリマーは、pH微小環境を提供し、マトリクス層を通して薬物を拡散させるための一定の濃度勾配をもたらす。胃に移行した後、pHは約5.5～約7に上昇し、式Iで表される塩基性化合物の溶解度が低下する。pH応答性ポリマーは、膨潤及び溶解して、薬物の可溶性の低下を補うためにマトリクスの多孔性を高め、これによってpH非依存性の放出速度が可能になる。

30

【0052】

組成物中のmGlu5アンタゴニストの量は、組成物の約0.005重量%～約5重量%で変動しうる。1つの実施形態では、mGlu5アンタゴニストの量は、組成物の約0.05重量%～約5重量%である。別の実施形態では、mGlu5アンタゴニストの量は、組成物の約0.005%～約0.5%である。

【0053】

mGlu5アンタゴニストの粒径を、理想的には、50ミクロン未満に減少させる。1つの実施形態では、化合物の粒径を20ミクロン未満に減少させる。別の実施形態では、mGlu5アンタゴニストについて、粒径を10ミクロン未満(D90)に減少させる。

40

【0054】

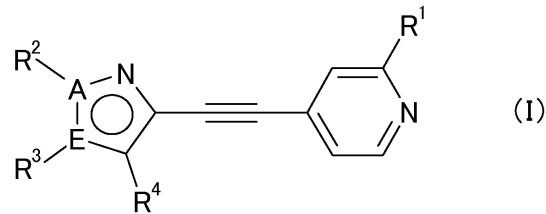
活性成分

組成物の活性成分は、代謝型グルタミン酸5受容体(mGlu5)アンタゴニストである。このような化合物、その製造方法、及び治療活性は、同一出願人による2006年2月9日公開の米国特許出願公開第2006-0030559号及び2008年2月19日発行の米国特許第7,332,510号に記載されており、これらはそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる。

【0055】

50

1つの実施形態では、代謝型グルタミン酸5受容体(mGlu5)アンタゴニストは、式I【化2】



10

(式中、

A又はEのうちの一方はNであり、そして、他方はCであり；

R¹は、ハロゲン又はシアノであり；

R²は、低級アルキルであり；

R³は、アリーール又はヘテロアリーールであり、これらは各々、場合によりハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、シアノ又はNR'R''から選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって置換されているとしてもよく、

あるいは、

1-モルホリニル、

場合により(CH₂)_mORによって置換されている1-ピロリジニル、

場合により(CH₂)_mORによって置換されているピペリジニル、

1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、又は

場合により低級アルキルもしくは(CH₂)_m-シクロアルキルによって置換されているピペラジニル

20

によって置換されているとしてもよく；

Rは、水素、低級アルキル又は(CH₂)_m-シクロアルキルであり；

R'及びR''は、各々独立して、水素、低級アルキル、(CH₂)_m-シクロアルキル又は(CH₂)_nORであり；

mは、0又は1であり；

30

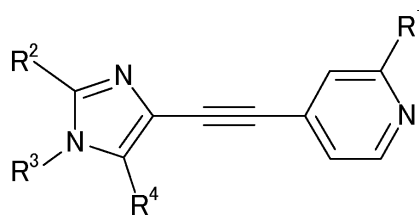
nは、1又は2であり；そして、

R⁴は、CHF₂、CF₃、C(O)H又はCH₂R⁵(式中、R⁵は水素、OH、C₁-C₆-アルキル、又はC₃-C₁₂-シクロアルキルである)である)；
で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩を含む。

【0056】

1つの実施形態では、式Iで表される化合物は式Ia

【化3】



(Ia)

40

(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、本明細書に定義する通りである)を有してもよい。

【0057】

別の実施形態では、式Iaで表される化合物は、R³が非置換又は置換のヘテロアリーール

50

であり、置換基が、クロロ、フルオロ、 CF_3 及び低級アルキルから選択される化合物、例えば以下の化合物を含む：

- 2 - [4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 5 - メチル - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 5 - [4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - ピリジン ;
- 2 - [4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 6 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン ;
- 2 - [4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - ピラジン ;
- 2 - [4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリジン ;
- 2 - [4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) - ピリジン ; 及び
- 3 - [4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 5 - フルオロ - ピリジン。

10

【 0 0 5 8 】

更に別の実施形態では、式 Ia で表される化合物は、 R^3 が、1つ、2つ又は3つのクロロ、フルオロ、 CF_3 、低級アルキル、低級アルコキシ、 CF_3O 、及び1 - モルホリニルによって置換されているアリールである化合物、例えば以下の化合物を含む：

20

- 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - (2 , 5 - ジメチル - 1 - p - トリル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル) - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [2 , 5 - ジメチル - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [2 , 5 - ジメチル - 1 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [2 , 5 - ジメチル - 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [2 , 5 - ジメチル - 1 - (3 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;

30

40

50

- 2 - クロロ - 4 - [2 , 5 - ジメチル - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [2 , 5 - ジメチル - 1 - (2 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [5 - ジフルオロメチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- [5 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル] - メタノール ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 4 - { 3 - [4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルエチニル) - 2 , 5 - ジメチル - イミダゾール - 1 - イル] - 5 - フルオロ - フェニル } - モルホリン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [2 , 5 - ジメチル - 1 - (4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [2 , 5 - ジメチル - 1 - (3 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [2 , 5 - ジメチル - 1 - (3 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - クロロ - 5 - メチル - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ;
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン ; 及び
- 2 - クロロ - 4 - [1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン。

【 0 0 5 9 】

1 つの実施形態では、式 I で表される化合物は式 Ib

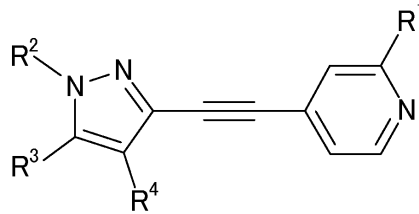
10

20

30

40

【化4】



(Ib)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、本明細書に定義する通りである)を有してもよい。

【0060】

別の実施形態では、式Ibで表される化合物は、 R^3 が、1つ、2つ、又は3つのフルオロによって置換されているアリールである化合物、例えば、化合物2-クロロ-4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルエチル]-ピリジンである。

【0061】

薬学的に許容しうる塩の非限定的な例は、生理的な許容しうるアニオンを形成する酸と共に形成される有機酸付加塩であり、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩及び β -グリセロリン酸塩である。他の薬学的に許容しうる塩は、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩等の無機塩を含む。1つの実施形態では、式Iで表されるmGlu5アンタゴニストの塩形態は、吸湿性が低く、そして、水可溶性が優れている。別の実施形態では、塩は、硫酸塩である。

【0062】

式Iで表される化合物は、代謝型グルタミン酸5受容体(mGlu5)アンタゴニスト活性を有する。これは、治療抵抗性鬱病(TRD)及び脆弱X症候群を含むがこれらに限定されないCNS障害の処置に有用である。このような化合物の1つである2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチル]-ピリジンは、式Iで表される化合物の典型であり、組成物を説明するために用いられる。式Iで表される全ての化合物を本明細書に記載する組成物で使用できることを理解すべきである。化合物2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチル]-ピリジンは、4.64及び約2のpKa値を有する2つの弱塩基性部分を有する。前記化合物は、非常に親油性であり、clogP値が3.71であり、そして、pH7.4におけるlogDは3を超える。遊離塩基の水可溶性は、酸性条件下で優れた可溶性を有し(pH1で3.2mg/mL)、そして、アルカリ条件では非常に難溶性である(pH7で0.0003mg/mL)という急勾配のpH依存性を特徴とする。生理学的な範囲においてこのようにpH依存的に可溶性であることから、2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチル]-ピリジンは、BCSクラス2化合物として分類される。

【0063】

胃のpHにおける可溶性が高いことにより、式Iで表される化合物の従来の即時放出(IR)製剤は、前記製剤が胃に達すると活性成分を急速に放出する。ピーク血漿濃度は、薬物投与の1時間後に生じる。しかし、これらのIR製剤の問題点は、めまい及び傾眠等のCNSに関連する有害事象が生じることである。これら有害事象は、薬物の投与後に生じる高い血漿ピーク又は血漿濃度の急激な上昇に関連していると考えられる。更に、IR製剤では、顕著な食事の影響がみられた。薬物のIR製剤を食事と共に投与すると、ピーク血漿濃度の低下及び T_{max} の遅延が引き起こされた。また、IR製剤と食事を共に投与すると、優れた安全性プロファイルが得られた。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 4 】

本放出調節剤は、CNSに関連する有害事象を低減し、治療効果を改善し、耐容性を改善し、そして、食事の影響を低減するか又はなくす。

【 0 0 6 5 】

マトリクス錠剤

1つの実施形態では、組成物は、薬物、例えば式Iで表される化合物が速度制御ポリマーに分散しているマトリクス型組成物、例えばマトリクス錠剤を含む。速度制御ポリマーの1つの種類は、親水性ポリマーであり、例えば、ポリビニルピロリドン、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 (HPMC)、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸ビニル/クロトン酸コポリマー、ポリ(メタ)アクリレート、無水マレイン酸/メチルビニルエーテルコポリマー、ポリ酢酸ビニル/ポビドンコポリマー、ならびにこれらの誘導体及び混合物である。これらマトリクスからの放出機序は、薬物の水可溶性及び用いられるポリマーの親水性に依存する。別の実施形態では、親水性ポリマーは、ゲル形成セルロースエーテルである。使用することができるゲル形成セルロースエーテルの非限定的な例は、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

10

【 0 0 6 6 】

別の実施形態では、HPMC (K100LV及びK100M)を速度制御ポリマーとして選択することができる。組成物中の速度制御ポリマー、例えば、HPMCの量は、組成物の約5重量%~約50重量%で変動しうる。1つの実施形態では、速度制御ポリマーは、組成物の約10重量%~約35重量%の量で存在しうる。別の実施形態では、速度制御ポリマーは、組成物の約10重量%~約25重量%の量で存在しうる。

20

【 0 0 6 7 】

また、マトリクス錠剤は、錠剤組成物に一般的に使用される充填剤、界面活性剤、流動促進剤、滑沢剤及び/又は結合剤等の他の成分を含んでよい。このような成分は、例えば、ラクトース水和物、微結晶性セルロース (Avicel PH 102 (登録商標))、トウモロコシデンプン、無水リン酸水素カルシウム (Fujicalin (登録商標))、マンニトール、ポリビドン (ポビドン K30 (登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC 2910 (登録商標))、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、コロイド状二酸化ケイ素 (AEROSIL 200 (登録商標))、ゼラチン、ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンコポリマー (Pluronic F68 (登録商標))、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、モノパルミチン酸スクロース (D1616)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール (40) (Myrj 52 (登録商標))、タルク、二酸化チタン、微結晶性セルロース (MCC) 等、ラクトース、ポリ塩化ビニル (PVC) 及びデンプングリコール酸ナトリウムを含む。

30

【 0 0 6 8 】

また、本組成物は、イオン化可能なpH応答性ポリマーを含む。このポリマーは、弱塩基性化合物に親水性ポリマーを使用することに関連する問題点を克服することができる。放出速度は、胃腸環境における薬物の可溶性に依存する可能性があるため、このような更なるポリマーの配合は、放出速度をpH非依存的にするのに役立つ。このようなpH応答性ポリマーは、pH微小環境を提供し、マトリクス層又はゲル層を通して薬物を拡散させるための一定の濃度勾配をもたらす。胃に移行した後、pHは約5.5~約7に上昇し、塩基性mGlu5アンタゴニストの可溶性が低下する。これら条件にตอบสนองして、pH応答性腸溶性ポリマーは、膨潤及び溶解して、薬物の可溶性の低下を補うためにマトリクスの多孔性を高め、これによってpH非依存性の放出速度が可能になる。

40

【 0 0 6 9 】

pH応答性ポリマーは、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、イオン性ポリ(メタ)アクリレート、ポリビニルフタレート及びこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。1つの実施形態では、ポリ(メタ)アクリレート(例

50

えば、Eudragit L100-55（登録商標）又はEudragit L100（登録商標）を用いて、本明細書のマトリクス組成物を調製することができる。1つの実施形態では、Eudragit L100-55（登録商標）等のポリ（メタ）アクリレートを、式Iで表される化合物の塩又は誘導体を含む本明細書に記載するマトリクス錠剤用のpH応答性ポリマーとして選択することができる。組成物中のpH応答性ポリマーの量は、組成物の約5重量%～約50重量%で変動しうる。1つの実施形態では、pH応答性ポリマーは、組成物の約10重量%～約35重量%の量で存在しうる。更なる実施形態では、pH応答性ポリマーは、組成物の約10重量%～約25重量%の量で存在しうる。組成物は、1時間で70%以下（NMT）、4時間で85%NMT、そして、8時間で80%以上（NLT）のインビトロ放出プロファイルを示す。

【0070】

1つの実施形態では、組成物は、2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン、HPMC、Eudragit L100-55及び他の従来の賦形剤を含む。このような組成物は、親水性HPMCポリマーを使用する従来の組成物に比べて、 C_{max} 及び吸収速度の低い、化合物のpH非依存性制御送達を提供することができる。

【0071】

また、pH応答性ポリマーは、不溶性ポリマーであってよく、そして、親水性ポリマーと組み合わせて用いても組み合わせなくてもよい。不溶性ポリマーを含有するマトリクス錠剤の薬物放出機序は、マトリクスの浸透性を調節することである。水性流体、例えば、胃腸液は、薬物に浸透して溶解させ、次いで、マトリクスから薬物が拡散しうる。放出速度は、胃腸環境におけるマトリクスの浸透性及び薬物の可溶性に依存する。このような不溶性ポリマーの非限定的な例は、エチルセルロース（EC）及びポリ酢酸ビニルを含む。1つの実施形態では、不溶性ポリマーは、エチルセルロース（EC）又はポリ酢酸ビニルである。別の実施形態では、不溶性ポリマーは、ポリ酢酸ビニルである。

【0072】

組成物中の不溶性ポリマーの量は、組成物の約5重量%～約50重量%で変動しうる。1つの実施形態では、不溶性ポリマーは、組成物の約10重量%～約35重量%の量で存在しうる。別の実施形態では、不溶性ポリマーは、組成物の約10重量%～約25重量%の量で存在しうる。組成物は、1時間で70%NMT、4時間で85%NMT、そして、8時間で80%NLTのインビトロ放出プロファイルを示す。

【0073】

マトリクス錠剤製剤は、当技術分野において公知の一連のプロセス、例えば、湿式造粒、乾燥、粉碎、ブレンド、圧縮及びフィルムコーティングによって製造することができる。（例えば、Robinson and Lee, Drugs and Pharmaceutical Sciences, Vol. 29, Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications及び米国特許第5,334,392号を参照されたい）。一般に、薬物とポリマーとの混合物を造粒して、薬物及びポリマーの均一なマトリクスを得る。これは粒子を固めて、流動を改善する。次いで、造粒生成物を乾燥させて水分を除去し、そして、粉碎して生成物を細かくする（deagglomerate）。次いで、生成物をブレンドして均一な混合物を得、そして、滑沢剤を添加して、錠剤の形成中にマトリクスがダイ壁及び穿孔機表面に固着しないようにする。次に、生成物を錠剤に圧縮し、これをフィルムコーティングでコーティングして、表面特性を改善し、生成物の嚥下容易性を改善し、そして、任意の望ましくない味をマスキングする。

【0074】

マトリクスペレット剤

1つの実施形態では、組成物は、薬物、例えば式Iで表されるmGlu5アンタゴニストを組成物中に分散させ、それをペレットに成形したマトリクスペレット剤を含む。マトリクスペレット剤は、任意で更なるポリマー層でコーティングしてもよく、そして、任意でカプセルに封入するか又は錠剤に圧縮してもよい。一般に、薬物及び賦形剤をブレンドして、均一な混合物を形成する。次いで、混合物を造粒して、薬物とポリマーとの均一な混合物を得る。これは粒子を固めて、流動を改善する。次いで、造粒生成物を押出成形し、次

10

20

30

40

50

いで、球形化して、球形状の密度の高いペレットを形成する。次いで、ペレットを乾燥させて水分を除去する。

【 0 0 7 5 】

マトリクスペレット剤組成物は、当技術分野において公知の方法、例えば、押出成形球形化、回転造粒、噴霧乾燥、ホットメルト押出成形、トップ造粒、及び他の標準的な技術によって製造することができる。1つの実施形態では、マトリクスペレット剤を製造するための技術として押出成形球形化を選択してよい。(例えば、Trivedi et al, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 24(1): 1-40 (2007);米国特許第6,004,996号;及びIssac-Ghebre-Selassi, et al., eds. Durgs and Pharmaceutical Sciences, Vol. 133, Pharmaceutical Extrusion Technologyを参照されたい)。

10

【 0 0 7 6 】

押出成形/球形化工程において賦形剤を用いてもよい。これら賦形剤は、賦形剤の機能に基づいて選択することができる。使用することができる賦形剤の種類は非限定的な例は、充填剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、界面活性剤、球形化強化剤、流動促進剤及び放出調節剤を含む。これらの種類の賦形剤のそれぞれのいくつかの非限定的な例は、以下の通りである。賦形剤は、例えば、硫酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン及びスクロースを含んでよい。結合剤は、例えば、ゼラチン、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、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース及びデンプンを含んでよい。滑沢剤は、例えば、ステアリン酸カルシウム、グリセリン、水添植物油、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールを含んでよい。崩壊剤は、例えば、アルギン酸塩、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム及び 化デンプンを含んでよい。界面活性剤は、例えば、ポリソルベート及びラウリル硫酸ナトリウムを含んでよい。球形化強化剤は、例えば、微結晶性セルロース、微晶質及びセルロース/ナトリウム-カルボキシメチルセルロースを含んでよい。流動促進剤は、例えば、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、デンプン及びタルクを含んでよい。放出調節剤は、例えば、エチルセルロース、カルナウバろう及びセラックを含んでよい。

20

【 0 0 7 7 】

1つの実施形態では、マトリクスペレット剤は、マトリクス形成剤としてMCC、結合剤として、あるいはイオン化可能なpH応答性ポリマーとしてHPMCを含有する。pH応答性ポリマーは、上記のうちのいずれであってもよい。1つの実施形態では、pH応答性ポリマーは、イオン性ポリマー、例えば、Eudragit L100-55(登録商標)等のポリ(メタ)アクリレートであってもよい。上述の通り、このようなpH応答性ポリマーは、上記マトリクスペレット剤で用いられる化合物等の、弱塩基性化合物の薬物放出のpH依存性を克服する。マトリクス錠剤と同様に、pH応答性ポリマーは、pH微小環境を生じさせ、マトリクスペレット剤のマトリクス層又はゲル層を通して薬物を拡散させるための一定の濃度勾配をもたらす。胃に移行した後、pHは約5.5~約7に上昇し、塩基性mGlu5アンタゴニストの可溶性は低下する。これら条件に反応して、pH応答性腸溶性ポリマーは、膨潤及び溶解し、薬物の可溶性の低下を補うためにマトリクスの多孔性を高め、pH非依存性の放出速度を可能にする。

30

40

【 0 0 7 8 】

組成物中のpH応答性ポリマーの量は、組成物の約5重量%~約50重量%で変動しうる。1つの実施形態では、pH応答性ポリマーは、組成物の約10重量%~約40重量%の量で存在しうる。別の実施形態では、pH応答性ポリマーは、組成物の約25重量%~約35重量%の量で存在しうる。組成物は、1時間で70%NMT、4時間で85%NMT、そして、8時間で80%NLTのインビトロ放出プロファイルを示す。

【 0 0 7 9 】

1つの実施形態では、mGlu5アンタゴニストを含むマトリクスペレット剤の粒径は、理想的には、約3000ミクロン未満である。別の実施形態では、ペレットの粒径は、約2

50

000ミクロン未満である。更に別の実施形態では、ペレットの平均粒径は、約400ミクロン～約1500ミクロンである。

【0080】

また、pH応答性ポリマーは、不溶性ポリマーであってよく、そして、親水性ポリマーと組み合わせて用いても組み合わせなくてもよい。不溶性ポリマーを含有するマトリクス錠剤の薬物放出機序は、マトリクスの浸透性を調節することである。水性流体、例えば、胃腸液は、薬物に浸透して溶解させ、次いで、薬物がマトリクスから拡散しうる。不溶性のポリマーの例は、エチルセルロース(EC)、ポリ酢酸ビニル(Kollidon SR(登録商標))及びポリ酢酸ビニル/ポビドンコポリマーを含むが、これらに限定されない。1つの実施形態では、エチルセルロース(EC)又はポリ酢酸ビニルを用いてマトリクスペレット剤を調製してよい。別の実施形態では、ポリ酢酸ビニルを用いてマトリクスペレット剤を調製してよい。

10

【0081】

組成物中の不溶性ポリマーの量は、組成物の約5重量%～約50重量%で変動しうる。1つの実施形態では、不溶性ポリマーは、組成物の約10重量%～約35重量%の量で存在しうる。別の実施形態では、不溶性ポリマーは、組成物の約5重量%～約25重量%の量で存在しうる。組成物は、1時間で70%NMT、4時間で85%NMT、且つ8時間で80%NLTのインピットロ放出プロファイルを示す。

【0082】

層状ペレット剤

20

層状ペレット剤は、ポリマーコーティングで被覆された薬物を含む不連続なペレットコアを含む。これらは、当技術分野において公知の方法、例えば、回転造粒、噴霧コーティング、Wursterコーティング、及び他の標準的な技術によって製造することができる。1つの実施形態では、層状ペレット剤を製造するための技術として流動床Wursterコーティング工程を選択することができる。場合により、層状ペレット剤は、更に錠剤に圧縮するか、又はカプセルに組み込んでもよい(例えば、従来の方法については、米国特許第5,952,005号を参照されたい)。一般に、薬物は、ポリマーに配合され、不活性コア材料にロードされる。次いで、薬物放出を調節したり、粒子の特性を調節したりする、例えば、集塊を減少させる1以上のポリマーコーティングでコア材料をコーティングする。次いで、ペレットを硬化させて、均一なコーティングを提供し、そして、パッチ間の変動を低減させる。

30

【0083】

層状ペレット剤は、糖球体、微結晶性セルロースビーズ及びデンプンビーズ等の不活性コアを含む。不活性コアは、内側薬物含有層、内側層からの薬物放出を制御する速度制御層、及びpH応答性ポリマーを含有する層でコーティングされる。場合により、層状ペレット剤は、内側層と外側層との間、及び外側速度制御層上に更なる層を含んでよい。

【0084】

1つの実施形態では、層状ペレット剤は、以下の層を含む：

(i) 実質的に水溶性又は水膨潤性の不活性材料、例えば、糖球体、微結晶性セルロースビーズ、及びデンプンビーズのコアユニット、

40

(ii) 活性成分、すなわち、mGlu5アンタゴニストを含有する、前記コアを被覆する第1の層、そして、

(iii) 場合により、薬物含有層と速度制御層とを分離するために前記第1の層を被覆する第2の層、

(iv) 前記活性成分を制御放出するための速度制御ポリマーを含有する第3の制御放出層、

(v) 前記活性成分をpH非依存的に制御放出するためのpH応答性ポリマーを含有する第4の層、そして、

(vi) 場合により、硬化及び保存中に前記ビーズの粘着性を低下させる非熱可塑性可溶性ポリマーのコーティング。場合により、このコーティング層は、即時放出のための薬物を

50

含有していてもよい。

【0085】

1つの実施形態では、コアは、典型的には、約0.05mm～約2mmの範囲のサイズを有し；前記コアを被覆する第1の層は、薬物負荷に依存して完成ビーズの0.005%～50%を占める。別の実施形態では、第1の層は、約0.01%(w/w)～約5%(w/w)を占める。

【0086】

1つの実施形態では、第2の層の量は、一般的に、完成ビーズ組成物の約0.5%～約25%(w/w)を占める。別の実施形態では、第2の層の量は、完成ビーズ組成物の約0.5%～約5%(w/w)を占める。

10

【0087】

1つの実施形態では、第3の層の量は、一般的に、約1%～約50%(w/w)を占める。別の実施形態では、第3の層の量は、完成ビーズ組成物の約5%～約15%(w/w)を占める。

【0088】

1つの実施形態では、第4の層の量は、一般的に、約1%～約50%(w/w)を占める。別の実施形態では、第4の層の量は、完成ビーズ組成物の約5%～約15%(w/w)を占める。

【0089】

1つの実施形態では、コーティングの量は、一般的に、約0.5%～約25%(w/w)を占める。別の実施形態では、コーティングの量は、完成ビーズ組成物の約0.5%～約5%(w/w)を占める。

20

【0090】

コアは、水溶性又は水膨潤性の材料を含み、そして、コアとして従来用いられている任意のこのような材料、又はビーズもしくはペレットを作製する任意の他の薬学的に許容しうる水溶性もしくは水膨潤性の材料であってよい。コアは、例えば、糖球体、デンプン球体、微結晶性セルロースビーズ(Cellet(登録商標))、スクロース結晶、又は押出成形及び乾燥された球体等の球体の材料であってよい。ペレットコアの粒径は、一般に、約3000ミクロン未満である。1つの実施形態では、ペレットコアの粒径は、約2000ミクロン未満である。別の実施形態では、ペレットコアの平均粒径は、約400ミクロン～約1500ミクロンである。

【0091】

活性成分を含有する第1の層は、結合剤としてのポリマーと共に又はポリマーを含まずに、活性成分、すなわち、mGlu5アンタゴニストを含んでよい。使用される場合、結合剤は、典型的に親水性であるが、更に水溶性又は水不溶性であってよい。活性成分、例えば、式Iで表される化合物を含有する第1の層に配合されうる例示的なポリマーは、親水性ポリマーである。このような親水性ポリマーの非限定的な例は、ポリビニルピロリドン(PVP)；ポリエチレングリコール等のポリアルキレングリコール；ゼラチン、ポリビニルアルコール、デンプン及びその誘導体；ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシエチルセルロース及びカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体；アクリル酸ポリマー、ポリ(メタ)アクリレート、又は任意の他の薬学的に許容しうるポリマーを含む。第2の層における薬物の親水性ポリマーに対する比は、一般に、1:100～100:1(w/w)の範囲である。

30

40

【0092】

分離層は、水溶性又は水浸透性の材料を含む。分離層で用いられる例示的なポリマーは、ポリビニルピロリドン(PVP)、コポリドン；ポリエチレングリコール等のポリアルキレングリコール；ゼラチン、ポリビニルアルコール、デンプン及びその誘導体；ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシエチルセルロース及びカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース等のセル

50

ローズ誘導体；アクリル酸ポリマー、ポリ（メタ）アクリレート、又は任意の他の薬学的に許容しうるポリマー等の親水性ポリマー、あるいはこれらの混合物である。1つの実施形態では、分離層は、HPMCを含む。

【0093】

第3の制御放出層は、速度制御ポリマーを含む。速度制御ポリマーは、水不溶性材料、水膨潤性材料、水溶性ポリマー、又はこれらの任意の組み合わせを含む。このようなポリマーの例は、エチルセルローズ、ポリ酢酸ビニル、ポリ酢酸ビニル：ポビドンコポリマー、酢酸セルローズ、エチルアクリレート/メチルメタクリレートコポリマー（Eudragit NE-30-D）等のポリ（メタ）アクリレート、及びポリ酢酸ビニル（Kollicoat SR, 30D（登録商標））を含むが、これらに限定されない。可塑剤は、場合によりポリマーと共に使用される。例示的な可塑剤は、セバシン酸ジブチル、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリド、ヤシ油、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸ブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、トリアセチン及び中鎖トリグリセリドを含むが、これらに限定されない。制御放出層は、場合により、別の水溶性又は水膨潤性の孔形成材料を含んで、制御放出層の浸透性、ひいては放出速度を調整する。浸透性を調整することができる例示的なポリマーは、HPMC、ヒドロキシエチルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ、メチルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール、酢酸フタル酸セルローズ又はアンモニオメタクリレートコポリマー、及びメタクリル酸コポリマー等のpH依存性の可溶性を有するポリマー、あるいはこれらの混合物を含む。また、制御放出層は、マンニトール、スクロース、ラクトース、塩化ナトリウム等の更なる孔形成剤を含んでよい。また、必要に応じて、医薬品等級の賦形剤を制御放出層に含んでもよい。

10

20

【0094】

第3の層における水不溶性材料、水膨潤性材料、又は水溶性ポリマーの浸透性調節剤に対する比は、典型的に、100：0～1：100（w/w）の範囲である。

【0095】

第4の層は、薬物放出を制御するためのpH応答性ポリマーを含む。このようなpH応答性ポリマーの非限定的な例は、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルローズ、酢酸フタル酸セルローズ、酢酸トリメリット酸セルローズ、ポリ（メタ）アクリレート、又はこれらの混合物を含む。pH応答性ポリマーは、場合により、上述のもの等の可塑剤と組み合わせてもよい。速度制御層とpH応答性層との組み合わせにより、薬物放出を停止又は遅延させることなく胃液中で連続的に薬物を放出することができ、これは、胃のpH及び滞留時間の被験体間及び被験体内の変動に起因する従来の腸溶性ポリマーコーティングに関連する用量ダンピングのリスクなく吸収のための薬物を連続的に放出させる。胃に移行した後、pHは約5.5～約7に上昇し、塩基性mGlu5アンタゴニストの可溶性は低下する。これら条件に反応して、pH応答性腸溶性ポリマーの浸透性が上昇し、mGlu5アンタゴニストの可溶性の低下を補い、そして、pH非依存性放出速度を可能にする。

30

【0096】

場合により、pH応答性ポリマーを含有する層は、別の水溶性又は水膨潤性の孔形成材料を含んで、層の浸透性、ひいては放出速度を調整する。不溶性ポリマーと共に調節剤として用いることができるポリマーの非限定的な例は、HPMC、ヒドロキシエチルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ、メチルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール、酢酸フタル酸セルローズ又はアンモニオメタクリレートコポリマー、及びメタクリル酸コポリマー等のpH依存性の可溶性を有するポリマー、あるいはこれらの混合物を含む。また、必要に応じて、マンニトール、スクロース、ラクトース、塩化ナトリウム、及び医薬品等級の賦形剤等の他の孔形成剤を、pH応答性ポリマーを含有する第4の層に含んでもよい。

40

【0097】

第4の層におけるpH応答性ポリマーの浸透性調節剤に対する比は、一般に、100：0

50

～ 1 : 1 0 0 (w/w)の範囲である。

【 0 0 9 8 】

以下の実施例は、本明細書に記載する組成物及び従来の放出調節錠剤の比較例の製造方法を示す。

【 0 0 9 9 】

実施例 1 : pH応答性ポリマーを含まない放出調節錠剤 [比較例]

秤量した量の 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン及び賦形剤 (I R 製剤用のアルファ化デンプン 1 5 0 0 ; マトリクス錠剤用の微結晶性セルロース) を 1 : 1 の比率で混合し、そして、 1 . 0 mm の篩で篩過した。毎回 1 : 1 の比率で、賦形剤の一部を用いて上記手順を 3 回繰り返した。最後に、残りの賦形剤を添加し、そして、更に 5 分間ブレンドした。

10

【 0 1 0 0 】

Aeromatic 流動床造粒機 MP1 (登録商標) を造粒に使用した。上記工程から得られた、記載した薬物と賦形剤とのブレンドを流動床造粒機に装填した。噴霧溶液は、ポビドン K30 (登録商標) 及び水からなる。

【 0 1 0 1 】

以下 :

- ノズル開口部が 1 . 2 mm であるトップスプレー
- 入口温度 6 0 ~ 7 0 、
- 噴霧圧 2 . 0 ~ 2 . 2 bar、
- 噴霧速度 4 0 ~ 4 5 g / 分

20

のパラメータを用いた。

【 0 1 0 2 】

乾燥後、顆粒を排出し、そして、 1 . 5 mm の篩を通して FREWITT (登録商標) ハンマーミルによって篩過した。粉碎した顆粒を秤量し、その重量を用いて、処方シートに基づいて顆粒外 (extra-granular) 成分 : タルク及びステアリン酸マグネシウムの量を計算した。タルク及びステアリン酸マグネシウムを篩過し、そして、 1 . 0 mm の篩で手動で篩過し、次いで、混転ミキサにおいて 3 分間顆粒の一部 (タルク及びステアリン酸マグネシウムの量の 5 倍) と混合した。残りの顆粒を添加し、混転ミキサにおいて再度 3 分間混合した。

30

【 0 1 0 3 】

ZANASI (登録商標) 12E 充填機を用いて、硬質ゼラチンカプセル (サイズ 1) に完成ブレンドを充填した。次いで、完成顆粒を製錠機及び卵型の器具を用いて圧縮し、そして、フィルムコーティング機を用いて錠剤をコーティングした。

【 0 1 0 4 】

【表 1】

| | 賦形剤の 機能 | IR カプセル 製剤 (mg) | マトリクス錠剤 1 (mg) | マトリクス錠剤 2 (mg) |
|--|--------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| 2-クロロ-4-[1-(4-フルオ ロ-フェニル)-2,5-ジメチ ル-1H-イミダゾール-4-イ ルエチニル]-ピリジン | 活性成分 | 0.6505 | 1.301 | 1.301 |
| ラクトース水合物 | 充填剤 | 109.3 | | 6.7 |
| 噴霧乾燥させたラクトース | 充填剤 | - | 71.7 | |
| 微結晶性セルロース | マトリクス 形成剤 | - | 45.0 | 45.0 |
| α化デンプン 1500 | 結合剤 | 60.0 | | |
| HPMC 100000 cp | 速度制御 ポリマー | - | 15.0 | 60.0 |
| クロスカルメロース ナトリウム | 崩壊剤 | 8.0 | | |
| コポリドン VA64 (登録商標) | 結合剤 | - | 11.0 | 11.0 |
| ポビドン K30 (登録商標) | 結合剤 | 15.0 | | |
| 噴霧乾燥したマンニトール | 充填剤 | 15.0 | | 70.0 |
| タルク | 流動促進剤 | 6.0 | 5.0 | 5.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 合計 (充填重量) | | 200 | 150 | 200 |

【 0 1 0 5 】

実施例 2 : pH 応答性ポリマーを含有する放出調節錠剤の調製

2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミ
ダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン (1 5 . 6 g) 及びラクトース水合物 (8 7
8 g) を、 3 0 分間 4 0 rpm で Turbula (登録商標) ブレンダーにおいてブレンドした。ブ
レンダーの内容物を、約 2 5 0 0 rpm のナイフ前進速度で Fitz-mill (登録商標) Screen #
3 に通した。粉碎した材料を VG-25 高剪断造粒機に移し、そして、 2 分間 2 5 0 rpm (スク
リュー) 及び 1 5 0 0 rpm (チョッパー) の速度で、Methocel、K100 LV (登録商標) (6
0 0 g)、Eudragit L100-55 (登録商標) (7 2 0 g)、及び PVP (1 2 0 g) と混合し
た。 2 分間混合した後、一貫した顆粒が得られるまで 5 0 g / 分の噴霧速度で水を添加し
た。造粒の終わりに、湿潤顆粒を Q312R のスクリーンサイズを用いて 1 0 HZ の低速で Co-mi
ll (登録商標) に通し、次いで、 2 時間 6 0 及び 6 0 CFM の空气体積で乾燥させるため
に Vector FLM1 (登録商標) 流動床に移した。乾燥した顆粒を、 1 A スクリーンサイズ及
び 2 5 0 0 rpm のナイフ前進速度で、 Fitz-mill (登録商標) を用いて再度粉碎した。粉碎
した顆粒を秤量し、その重量を用いて顆粒外成分：タルク及びステアリン酸マグネシウム
の量を計算した。秤量した量の顆粒外賦形剤と粉碎した顆粒とを、 Tote (登録商標) ピン

10

20

30

40

50

ブレンダーにおいて混合した。次いで、完成顆粒をF-press製錠機及び0.429"×0.1985"の卵型の器具を用いて圧縮して、約140Nの標的硬度を得た。Vector LDC S3(登録商標)フィルムコーティング機を用いて、純水に分散しているOpadry(登録商標)混合物の12%懸濁液で錠剤をコーティングした。得られた錠剤は、以下の組成を有する。

【0106】

【表2】

| 成分 | 賦形剤の機能 | 量 (mg/錠剤) |
|--|------------|-----------|
| 2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン | 活性成分 | 1.30 |
| Methocel, K100 LV (登録商標) | 速度制御ポリマー | 50.00 |
| Eudragit L100-55 (登録商標) | pH 応答性ポリマー | 60.00 |
| ラクトース水和物 | 充填剤 | 73.20 |
| PVP | 結合剤 | 10.00 |
| タルク | 流動促進剤 | 4.00 |
| ステアリン酸マグネシウム | 滑沢剤 | 1.50 |
| Opadry Yellow 03912429 (登録商標) | トップコート | 5.00 |
| 合計錠剤重量 | | 205.00 |

【0107】

実施例3：pH応答性ポリマー、MCC、及びナトリウムCMC混合物を含有する放出調節マトリクスペレット剤の調製(F3)

工程1：予めブレンドしておいた、秤量した量のAvicell RC591(登録商標)(約173g)及びEudragit L100-55(登録商標)(75g)を、5分間46rpmでTurbula(登録商標)ブレンダーにてブレンドした。

【0108】

工程2：2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン粉末(1.6g)及び工程1で得られたポリマーブレンドを、5分間46rpmで1:1の比率で混合した。工程1から得られたポリマーブレンドの一部を用いて、工程2を4回繰り返した。得られたブレンドを1.0mmの篩で篩過し、そして、工程1から得られたポリマーブレンドの残りで篩をすすぎ、そして、更に5分間ブレンドした。ブレンドした材料をDyazna(登録商標)縦型高剪断造粒機に移した。成分の全てを、350rpm(スクルー)及び1350rpm(チョッパー)の速度で3分間混合した。3分間ブレンドした後、一貫した顆粒が得られるまで350rpmのインペラ及び1350rpmのチョッパーを用いて内容物を連続的に混合しながら、高剪断造粒機にて粉末ミキサ上に16g/分で純水を噴霧することにより、粉末混合物を造粒した。得られた湿潤顆粒を、Screen # 1.0mm及び40rpmの速度設定を用いてLCI Xtruder(登録商標)押出成形機を通して押出成形した。押出成形された材料をLUWA(登録商標)Marumerizerスフェロナイザーに移し、1330rpmで5分間球形化した。球形化された材料を集め、そして、1時間60の入口温度及び65CFMの空気体積でVector FLM1(登録商標)流動床乾燥機内で乾燥させた。得られたペレットの重量を用いてタルク(外部成分)を秤量し、量を調整した。次いで、タルクを5分間ペレットと混合した。次いで、ペ

レットを、# 0 不透明白色非印刷ゼラチンカプセルに充填した。

【 0 1 0 9 】

【表 3】

| 組成 (mg) (1 mg の用量) | 賦形剤の機能 | マトリクス ペレット剤 |
|--|--|----------------|
| 2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン | 活性成分 | 1.3 |
| Avicel RC591 (登録商標) (MCC 及びナトリウム CMC のブレンド) | 速度制御及びマトリクス形成ポリマー (MCC) 並びに pH 応答性ポリマー (ナトリウム CMC) | 138.7 |
| Eudragit L100-55 (登録商標) | pH 応答性ポリマー | 60.0 |
| タルク | 流動促進剤 | 3.2 |
| カプセル中の合計錠剤重量 (mg) | | 203.2 |

10

20

【 0 1 1 0 】

実施例 4 : pH 応答性ポリマー及び微結晶性セルロースを含有する放出調節マトリクスペレット剤

【 0 1 1 1 】

【表 4】

| 組成 (mg) (1 mg の用量) | 賦形剤の機能 | マトリクス ペレット剤 |
|--|-------------------|----------------|
| 2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン | 活性成分 | 1.3 |
| Avicel 101 (登録商標) | 速度制御及びマトリクス形成ポリマー | 128.2 |
| Eudragit L100-55 (登録商標) | pH 応答性ポリマー | 60.0 |
| Pharmacoat 603 (登録商標) | 結合剤 | 10.0 |
| タルク | 流動促進剤 | 0.5 |
| カプセル中の合計錠剤重量 (mg) | | 203 |

30

40

【 0 1 1 2 】

2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン粉末 (7 . 8 g) 及び微結晶性セルロース (Avicel、PH-101 ; 7 6 9 g) を秤量し、Turbula (登録商標) ブレンダーに入れ、40 rpm で 30 分間混合した。内容物を、約 2 5 0 0 rpm のナイフ前進速度で Fitz-mill (登録商標) Screen #3 に通した。粉碎した材料を VG-25 (登録商標) 高剪断造粒機に移し、そして、2 分間 2 5 0 rpm (スクリュー) 及び 1 5 0 0 rpm (チョッパー) の速度で、Eudragit L100-55 (登録商標) (3 6 0 g) 及び Pharmacoat 603 (登録商標) (6 0 g) と混合した。2

50

分間混合した後、一貫した顆粒が得られるまで100g/分の噴霧速度で水を添加した。湿潤顆粒を、Screen # 1.0mm及び20rpmの速度設定を用いてLCI Xtruder（登録商標）押出成形機を通して押出成形した。次いで、押出成形された材料をLUWA（登録商標）Marumizerスフェロナイザーに移し、1330rpmで10分間球形化した。球形化された材料を集め、3時間60の入口温度及び60CFMの空気体積で流動床乾燥機内で乾燥させた。得られたペレットの重量を用いて、タルク（外部成分）を秤量し、量を調整した。次いで、タルクを5分間ペレットと混合した。次いで、ペレットを、#2不透明白色非印刷ゼラチンカプセルに充填した。

【0113】

実施例5：速度制御及びpH応答性ポリマーを含む放出調節層状ペレット剤（約5時間放出）（F2）。

活性成分として2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジンを含む例示的なビーズ製剤は、以下の構造を有する。

【0114】

【表5】

| 層 | 成分 | 量 |
|---------|------------------------------------|----------------------------------|
| コア | 糖球体 30/35 | -- |
| 薬物層化 | HPMC との薬物の懸濁液 | コアの 1.2% |
| 分離コート | HPMC | コアの 1.5% |
| 速度制御層 | Surelease（登録商標）(孔形成剤としての HPMC を含む) | コアの 7.7% (Surelease/HPMC=7/3) |
| pH 制御層 | Eudragit（登録商標）L30-D/タルク/TEC | コアの 8.8% |
| トップコート | HPMC | コアの 1.7% |
| 外部流動促進剤 | タルク | コアの 1.7% |

【0115】

次いで、上記特徴を有する多層コーティングを含むビーズを、以下の懸濁液を用いて調製した。糖球体（500g）をWurster（登録商標）カラムを備えるVector FLM1（登録商標）流動床に投入し、そして、上記表に列挙した量で以下の5つのコーティング懸濁液をそれぞれの量用いて順次コーティングした。

【0116】

1. 約40～45の公称生成物温度で、工程1で生成されたコーティングビーズに、5%薬物含有懸濁物の5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）溶液を塗布した後、5分間乾燥させた。

【0117】

以下の成分を含有する純水中で、薬物層化懸濁液を調製した。

| | |
|--|---------|
| 2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン | 1.30mg |
| 10% HPMC原液 | 13.00mg |
| 純水 | 11.70mg |

【0118】

2. 約40～45の公称生成物温度で5%w/wHPMC分離コート溶液を塗布した後、5分間乾燥させた。

【0119】

10

20

30

40

50

分離コート溶液は、以下の成分を用いて調製した：

| | | |
|------------|----------|--|
| 10% HPMC原液 | 32.60 mg | |
| 純水 | 32.60 mg | |

【0120】

3. 約40～45の公称生成物温度で、Surelease(登録商標)速度制御コート分散液を塗布した後、5分間乾燥させた。コーティング後、60で2分間強制空気オープン内でペレットを硬化させた。

【0121】

速度制御膜コート分散液は、以下の成分を用いて調製した。

| | | |
|--------------------------------|----------|----|
| Surelease(登録商標)Clear、E-7-19040 | 35.44 mg | 10 |
| 10% HPMC原液 | 38.00 mg | |
| 純水 | 10.96 mg | |

【0122】

4. 約25～32の公称生成物温度で、Eudragit(登録商標)L30D-55 pH制御コート分散液を塗布した後、5分間乾燥させた。

【0123】

Eudragit(登録商標)L30D-55 pH制御コート分散液は、以下の成分を用いて調製した。

| | | |
|-----------------------|----------|----|
| Eudragit(登録商標)L30D-55 | 30.20 mg | |
| TEC | 0.91 mg | 20 |
| タルク | 4.52 mg | |
| 純水 | 36.88 mg | |

【0124】

5. 約35～45の公称生成物温度で、5%w/wHPMC溶液を塗布した後、5分間乾燥させた。次いで、40で2時間強制空気オープン内でビーズを硬化させた。

【0125】

6. トップコートの純水溶液は、以下の成分を用いて調製した。

| | | |
|------------|----------|--|
| 10% HPMC原液 | 18.70 mg | |
| 純水 | 18.70 mg | |

【0126】

得られたビーズを、以下のパラメータを用いて流動化した。

| |
|-----------------------|
| 噴霧空気圧：20～40 psi |
| パーティションの高さ：0.5～1.5インチ |
| 空气体積：40～60 CFM |
| 噴霧速度：2～15 g/分 |

【0127】

コーティングされた球体の重量を使用して、タルク(外部成分)の量を秤量し、5分間コーティングされた球体と混合した。コーティングされた球体をサイズ#0の硬質ゼラチンカプセルに充填して、カプセル1個当たり1mgの2-クロロ-4-[1-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジンを得た。

【0128】

【表 6】

| 組成 (mg) (1 mg の用量) | pH 制御層を有する 5-Hr 薬物層状ビーズ |
|---|----------------------------|
| 2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチル]-ピリジン | 1.3 |
| ノンパレルシード | 216.7 |
| Pharmacoat 603 (登録商標) | 13.2 |
| Surelease E-7 19040 (登録商標) | 11.7 |
| Eudragit L30D-55 (登録商標) | 12.0 |
| クエン酸トリエチル (TEC) | 1.2 |
| タルク | 9.6 |
| カプセル中の合計充填重量 (mg) | 266 |

10

【 0 1 2 9 】

実施例 6：速度制御及び pH 応答性ポリマーを含む放出調節層状ペレット剤（約 10 時間放出）（F 4）

20

活性成分として 2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチル]-ピリジンを含有する例示的なビーズ製剤は、以下の構造を有する。

【 0 1 3 0 】

【表 7】

| 層 | 成分 | 量 |
|---------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| コア | 糖球体 30/35 | -- |
| 薬物層化 | HPMC との薬物の懸濁液 | コアの 1.6% |
| シールコート | HPMC | コアの 1.5% |
| 速度制御層 | Surelease (登録商標) (孔形成剤としての HPMC を含む) | 10.3% (Surelease/HPMC=7.5/2.5) |
| pH 制御層 | Eudragit (登録商標) L30-D/ タルク/TEC | コアの 9% |
| トップコート | HPMC | コアの 1.7% |
| 外部流動促進剤 | タルク | コアの 1.7% |

30

40

【 0 1 3 1 】

実施例 5 の方法に従って、層状ペレット剤を調製した。

【 0 1 3 2 】

【表 8】

| 組成 (mg) (1 mg の用量) | pH 制御層を有する 10-hr 薬物層状ビーズ |
|--|-----------------------------|
| 2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン | 1.3 |
| ノンパレルシード | 162.9 |
| Pharmacoat 603 (登録商標) | 10.7 |
| Surelease E-7 19040 (登録商標) | 12.6 |
| Eudragit L30D-55 (登録商標) | 9.2 |
| クエン酸トリエチル (TEC) | 0.9 |
| タルク | 7.4 |
| カプセル中の合計充填重量 (mg) | 205 |

10

【 0 1 3 3 】

実施例 7: pH制御層を含まない薬物層状ビーズ (F 1) [比較例]

20

活性成分として 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル] - ピリジン を含有する例示的なビーズ製剤は、以下の構造を有する。

【 0 1 3 4 】

【表 9】

| 層 | 成分 | 量 |
|---------|------------------------------------|--------------------------------------|
| コア | 糖球体 40/45 | -- |
| 薬物層化 | HPMC との薬物の懸濁液 | コアの 1.6% |
| シールコート | HPMC | コアの 1.5% |
| 速度制御層 | Surelease (孔形成剤としての HPMC 及びタルクを含む) | 31% (Surelease/HPMC/talc=9/1/4.5) |
| pH 制御層 | Eudragit L30-D/タルク/TEC | -- |
| トップコート | HPMC | -- |
| 外部流動促進剤 | タルク | コアの 1.4% |

30

40

【 0 1 3 5 】

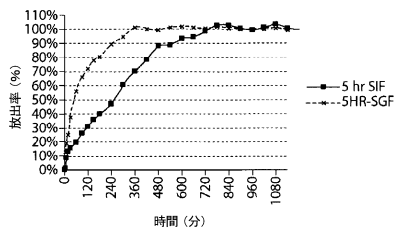
実施例 5 の方法に従って、層状ペレット剤を調製した。

【表 10】

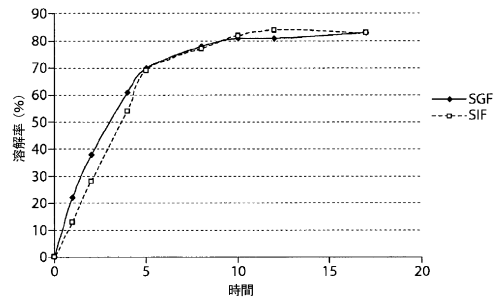
| 組成 (mg) (1 mg の用量) | pH 制御層を含まない 10-hr 薬物層状ビーズ |
|--|------------------------------|
| 2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン | 1.3 |
| ノンパレルシード | 162.9 |
| Pharmacoat 603 (登録商標) | 7.1 |
| Surelease E-7 19040 (登録商標) | 30.2 |
| Eudragit L100-55 (登録商標) | - |
| タルク | 19.0 |
| カプセル中の合計充填重量 (mg) | 220 |

10

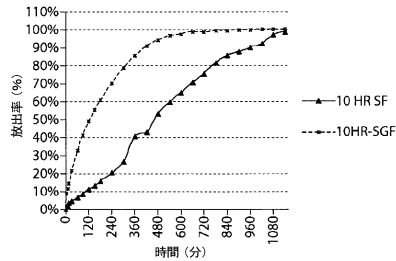
【図 1 A】



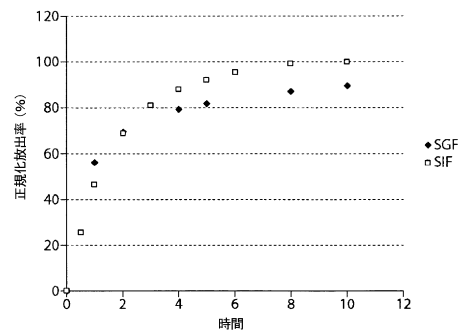
【図 2】



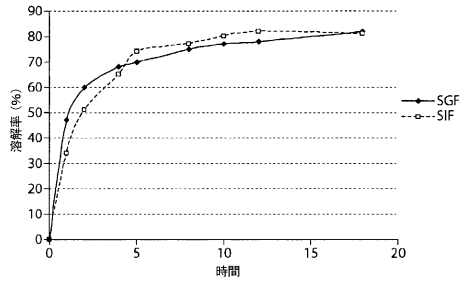
【図 1 B】



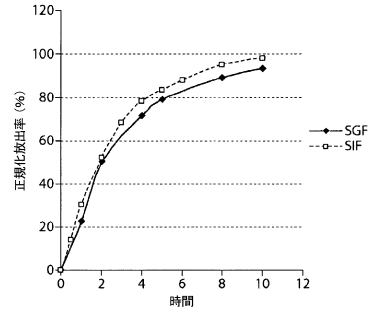
【図 3】



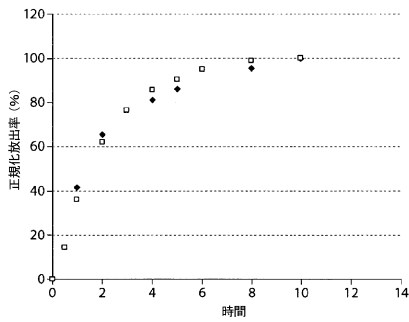
【図4】



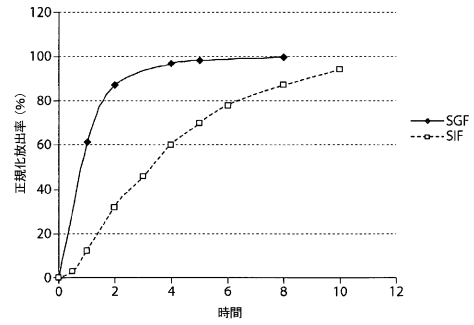
【図6】



【図5】

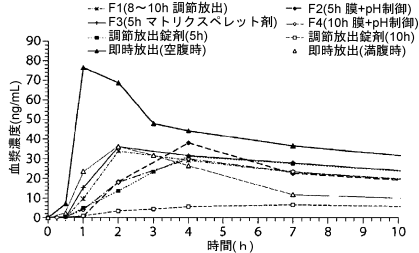


【図7】



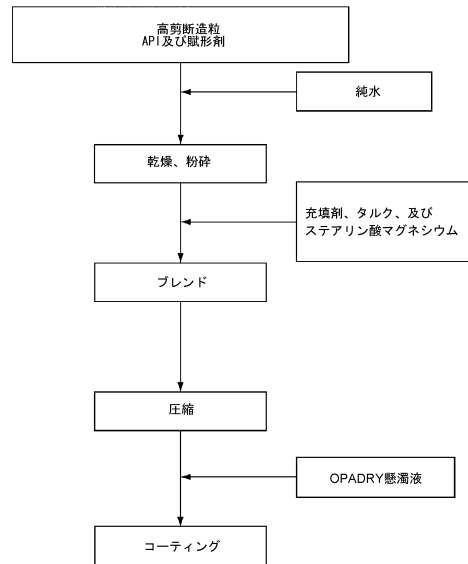
【図8】

様々な即時及び調節放出製剤投与後のカニクイザルにおける
RO4917323のPK (予備データ)
用量: 0.3mg/kg

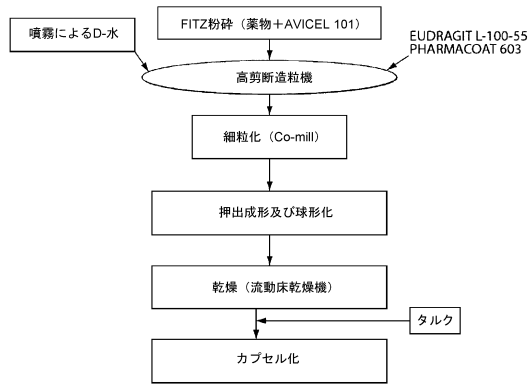


| パラメータ | 単位 | F1 | F2 | F3 | F4 |
|----------------------|---------------------|------------|------------|-------------|------------|
| 実際の用量 | [mg/kg] | 0.25 | 0.26 | 0.29 | 0.25 |
| Cmax ± SD | [ng/mL] | 34.6 ± 7.4 | 38 ± 11.1 | 38.5 ± 14.1 | 33.2 ± 9.6 |
| tmax ± SD | [h] | 3.2 ± 2.5 | 4.0 ± 0.0 | 3.5 ± 2.6 | 5.5 ± 1.7 |
| 1/2 ± SD | [h] | 8.4 ± 2.1 | 7.9 ± 5.5 | 9.3 ± 2.9 | 8.4 ± 5.3 |
| AUC(0-inf) ± SD | [(ng·h)/mL] | 481 ± 158 | 442 ± 45.3 | 569 ± 172 | 481 ± 228 |
| AUC(0-48h) ± SD | [(ng·h)/mL] | 477 ± 152 | 434 ± 40.3 | 551 ± 143 | 409 ± 178 |
| AUC(0-inf)/DOSE ± SD | [(ng·h)/mL] (mg/kg) | 1924 ± 632 | 1700 ± 174 | 1962 ± 593 | 1924 ± 912 |
| AUC(0-48h)/DOSE ± SD | [(ng·h)/mL] (mg/kg) | 1908 ± 608 | 1669 ± 155 | 1900 ± 493 | 1636 ± 712 |

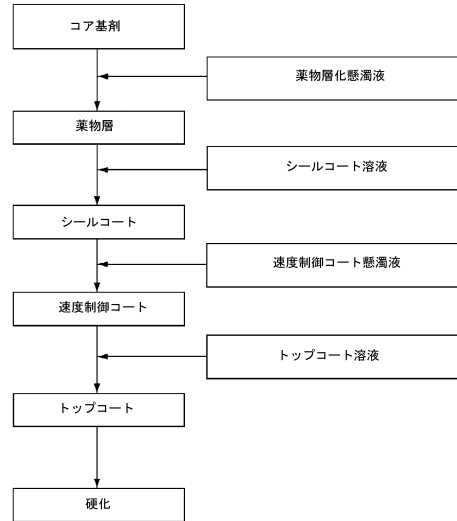
【図9】



【図10】



【図11】



フロントページの続き

- (74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘
- (74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子
- (74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳
- (72)発明者 チャタージ, アシシュ
アメリカ合衆国、ニュージャージー 08816、イースト・ブランズウィック、ブレスコット・
ロード 7
- (72)発明者 ファン, ジンジュン
アメリカ合衆国、ニュージャージー 08852、モンマス・ジャンクション、チェサピーク・ロ
ード 55
- (72)発明者 ケーニングス, シュテファニー
スイス国、ツェーハー - 4125 リーエン、レベンシュトラッセ 3
- (72)発明者 リンデンストルット, カイ
ドイツ国、10557 ベルリン、ヨアヒム - カルナッツ - アレー 25
- (72)発明者 サンドゥー, ハープレート・ケー
アメリカ合衆国、ニュージャージー 07052、ウェスト・オレンジ、マンガー・ロード 73
- (72)発明者 シャー, ナブニット・ハルゴピンダス
アメリカ合衆国、ニュージャージー 07012、クリフトン、ピバリー・ヒル・ロード 203

審査官 澤田 浩平

- (56)参考文献 特表2008-500979(JP, A)
特表2006-526588(JP, A)
特表2010-513378(JP, A)
国際公開第2009/024491(WO, A1)
米国特許出願公開第2009/0317473(US, A1)
特表2003-508422(JP, A)
特開昭63-227519(JP, A)
特開昭62-120315(JP, A)
特表2003-522141(JP, A)
国際公開第01/076557(WO, A1)
MARVOLA M. et al., Enteric polymers as binders and coating materials in multiple-unit site-specific drug delivery systems, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999年, Vol.7, pp.259-267
MEHTA K. A. et al., Effect of formulation and process variables on porosity parameters and release rates from a multi unit erosion matrix of a poorly soluble drug, Journal of Controlled Release, 2000年, Vol.63, pp.201-211
TATAVARTI et al., influence of Methacrylic and Acrylic Acid Polymers on the Release Performance of Weakly Basic Drugs from Sustained Release Hydrophilic Matrices, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2004年 9月, Vol.93, No.9, 2319-2331

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 31/80,
A61K 47/00 - 47/69,
A61K 9/00 - 9/72

REGISTRY/CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)