

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-525402

(P2014-525402A)

(43) 公表日 平成26年9月29日(2014.9.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-525143 (P2014-525143)	(71) 出願人	514033884
(86) (22) 出願日	平成24年8月9日 (2012.8.9)		ペロスフィア インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月26日 (2014.3.26)		アメリカ合衆国 コネチカット 0681
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/050148		O, ダンベリー, ケノーシア アベニ
(87) 国際公開番号	W02013/025442		ュー 20
(87) 国際公開日	平成25年2月21日 (2013.2.21)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	61/522, 811		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成23年8月12日 (2011.8.12)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74) 代理人	230113332
			弁護士 山本 健策
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 非経口投与のための濃縮されたフェルバメート製剤

(57) 【要約】

本明細書では、神経保護剤の非経口投与用製剤について記載する。製剤は、濃縮（過飽和）溶液、または微小粒子の濃縮懸濁液の形態である。懸濁媒または溶液溶媒担体が、溶解した神経保護剤を含有する場合もある。過飽和溶液について、薬剤は、非経口投与に適する溶媒に少なくとも約1重量%、5重量%、10重量%、15重量%、または20重量%という高い濃度で溶解している。濃縮懸濁液について、微小粒子は、有効粒径が約100nm～約5ミクロン、好ましくは約50nm～約3ミクロン、より好ましくは約10nm～約2ミクロンである。本明細書に記載の製剤は、様々な神経性の疾患／障害および／または神経性の傷害もしくは外傷の処置に使用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非経口投与に適する薬学的に許容される担体中の神経保護剤の過飽和溶液または該神経保護剤の微小粒子の濃縮懸濁液を含み、
該神経保護剤が抗痙攣剤および／または抗てんかん剤である、医薬組成物。

【請求項 2】

前記神経保護剤が、カルバマゼピン、フェルバメート、またはフルオロフェルバメートから選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記神経保護剤がフェルバメートである、請求項 2 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記神経保護剤がフルオロフェルバメートである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記神経保護剤がカルバマゼピンである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

非経口投与に適する薬学的に許容される担体中の神経保護剤の過飽和溶液である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記神経保護剤の濃度が少なくとも約 1 重量／体積％、少なくとも 5 重量／体積％、より好ましくは少なくとも 10 重量／体積％、最も好ましくは少なくとも約 12.5 重量／体積％である、請求項 6 に記載の組成物。

20

【請求項 8】

前記神経保護剤がフェルバメートまたはフルオロフェルバメートであり、前記神経保護剤の濃度が 35 重量／体積％未満、20 重量／体積％未満、または 15 重量／体積％未満である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記過飽和溶液の室温安定性が 1 か月より長く、好ましくは 6 か月より長く、より好ましくは 1 年より長い、請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記溶液の溶媒がポリエチレングリコールである、請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 11】

前記ポリエチレングリコールが、PEG 300、400、または 600 である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記溶液の溶媒がエチレングリコールまたはプロピレングリコールである、請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記溶液の前記溶媒がプロピレングリコールである、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記溶液の溶媒が、ポリエチレングリコール 300、ポリエチレングリコール 400、ポリエチレングリコール 600、およびグリセリンから選択される少なくとも 2 種の溶媒のいずれかの組合せの混合物である、請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 15】

非経口投与に適する薬学的に許容される担体中の前記神経保護剤の微小粒子の濃縮懸濁液であり、
該微小粒子が、その表面に吸着した表面改質剤を有し、
該表面改質剤が、該表面改質剤と該神経保護剤との合計重量の 0.0001～90 重量％の量で存在し、
該微小粒子は、有効粒径が約 100 ミクロン未満である、請求項 1 に記載の組成物。

50

【請求項 16】

前記懸濁液中の前記粒子の濃度が、少なくとも5重量／体積%、好ましくは少なくとも10重量／体積%、より好ましくは少なくとも15重量／体積%、より好ましくは少なくとも20重量／体積%である、請求項15に記載の組成物。

【請求項 17】

前記懸濁液の前記担体が水を含む、請求項15または16に記載の組成物。

【請求項 18】

前記懸濁液の前記担体が、第二の表面改質剤の水溶液である、請求項17に記載の組成物。

【請求項 19】

第一および／または前記第二の表面改質剤が界面活性剤である、請求項15から18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記担体が、1種または複数の抗菌剤をさらに含有する、請求項1から19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

薬学的に許容される1種または複数の賦形剤をさらに含有する、請求項1から20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記神経保護剤の用量が、100～2000mg、好ましくは100～1000mg、より好ましくは400～600mgである、請求項1から21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

神経保護剤の微小粒子であって、該微小粒子が、その表面に吸着した表面改質剤を有し、該表面改質剤が、該表面改質剤と該神経保護剤との合計重量の0.0001～90重量%の量で存在し、前記微小粒子は、有効粒径が約100ミクロン未満であり、該神経保護剤が、抗癌剤および／または抗てんかん剤である、微小粒子。

【請求項 24】

前記神経保護剤が、カルバマゼピン、フェルバメート、またはフルオロフェルバメートから選択される抗癌剤および／または抗てんかん剤である、請求項23に記載の微小粒子。

【請求項 25】

前記神経保護剤がカルバマゼピンである、請求項23に記載の微小粒子。

【請求項 26】

前記神経保護剤がフェルバメートである、請求項23に記載の微小粒子。

【請求項 27】

前記神経保護剤がフルオロフェルバメートである、請求項23に記載の微小粒子。

【請求項 28】

前記有効粒径が100ナノメートル～約5ミクロン、好ましくは約50ナノメートル～約3ミクロン、より好ましくは約10ナノメートル～約2ミクロンである、請求項23から27のいずれか一項に記載の微小粒子。

【請求項 29】

丸形、楕円形、または球形である、請求項23から28のいずれか一項に記載の微小粒子。

【請求項 30】

ストックの微粉化されていない抗癌剤および／または抗てんかん剤に比べて結晶化度が低減されている、請求項23から29のいずれか一項に記載の微小粒子。

【請求項 31】

前記表面改質剤が界面活性剤である、請求項23から30のいずれか一項に記載の微小粒子。

10

20

30

40

50

【請求項 3 2】

前記界面活性剤が周囲温度で固体であり、前記粒子が乾燥粉末の形態である、請求項 3 1 に記載の微小粒子。

【請求項 3 3】

前記界面活性剤が周囲温度で液体であり、前記粒子がスラリーの形態である、請求項 3 1 に記載の微小粒子。

【請求項 3 4】

前記界面活性剤が、少なくとも約 1 5 の H L B 値を有する、請求項 3 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の微小粒子。

【請求項 3 5】

前記界面活性剤が非イオン性である、請求項 3 4 に記載の微小粒子。

【請求項 3 6】

前記界面活性剤がポリソルベート 2 0 である、請求項 3 1 に記載の微小粒子。

【請求項 3 7】

請求項 2 3 から 3 6 のいずれか一項に記載の微小粒子の製造方法であって、溶媒中の前記抗痙攣および／または抗てんかん剤の溶液を、カルバメート神経保護剤用の非溶媒である前記表面改質剤の溶液に混ぜて、有効粒径が 1 0 0 ミクロン未満である微小粒子の懸濁液を形成することを含む方法。

【請求項 3 8】

前記非溶媒対前記溶媒の比が少なくとも 2 0 : 1、好ましくは少なくとも 5 0 : 1、より好ましくは少なくとも 1 0 0 : 1 である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記表面改質剤が界面活性剤であり、該界面活性剤の濃度が少なくとも 0 . 1 重量／体積、好ましくは少なくとも 0 . 4 重量／体積、より好ましくは少なくとも 1 . 0 重量／体積である、請求項 3 7 または 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記界面活性剤が、平均粒径を、前記微小粒子形成時の初期平均粒径の 3 0 % 以内、好ましくは 2 0 % 以内、より好ましくは 1 0 % 以内に保つことにより、前記微小粒子の懸濁液を安定化するものである、請求項 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記溶媒が有機溶媒である、請求項 3 7 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記有機溶媒がジメチルスルホキシドである、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記有機溶媒が、少なくとも約 9 0 ℃、好ましくは少なくとも 1 2 0 ℃、より好ましくは少なくとも 1 5 0 ℃の温度に加熱したグリセリンである、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記溶媒が、少なくとも約 5 0 ℃、好ましくは少なくとも 6 0 ℃、より好ましくは少なくとも 7 0 ℃の温度に加熱した水である、請求項 3 7 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記非溶媒が水である、請求項 3 7 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記非溶媒が、前記表面改質剤の水溶液である、請求項 3 7 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記水溶液が、界面活性剤の水溶液である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記抗痙攣および／または抗てんかん剤の溶液と前記表面改質剤の水溶液の加熱した混合物を冷却して、前記微小粒子を形成させる、請求項 3 7 から 4 7 のいずれか一項に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 49】

前記非溶媒が、溶解または分散した神経保護剤を含有する、請求項 37 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の組成物を有効量投与することを含む、神経性の疾患、傷害、または外傷の処置方法。

【請求項 51】

前記疾患がてんかんである、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記傷害または外傷が、発作の結果として生じたものである、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 53】

前記傷害または外傷が、外傷性脳傷害の結果として生じたものである、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 54】

前記傷害または外傷が、低酸素症または虚血の結果として生じたものである、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 55】

前記傷害または外傷が、卒中の結果として生じたものである、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 56】

請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の組成物を有効量投与することを含む、神経性の疾患、障害、または外傷の結果として生じるさらなる二次的神経損傷の予防方法。

【請求項 57】

前記傷害または外傷が、外傷性脳傷害の結果として生じたものである、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

前記傷害または外傷が、低酸素症または虚血の結果として生じたものである、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 59】

前記傷害または外傷が、卒中の結果として生じたものである、請求項 56 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、2011年8月12日に出願された米国仮出願第61/522,811号に対する優先権を主張する。米国仮出願第61/522,811号の開示は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、神経性の障害、損傷、および／または傷害を処置するための、抗痙攣および／または抗てんかん剤などの神経保護剤の製剤、詳細には、カルバマゼピン、フェルバメート、およびフルオロフェルバメートの濃縮した溶液および懸濁液の分野にある。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

脳における急性細胞死後の神経性損傷は、認可された薬理学的介入が何もなく、非常に大きい健康上の負担である。卒中は、米国において、長期の重篤な能力障害の主要な原因

10

20

30

40

50

である。加えて、疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention）によれば、米国の140万人近くが外傷性脳傷害を被っている。また、米国国立がん研究所によれば、米国だけで、毎年およそ2万件の新たな脳がん症例が存在している。卒中および外傷性脳傷害は、直接にニューロン細胞死を引き起こす。限定はしないが、外科的切除および放射線療法を始めとする、脳がんの急性処置も、ニューロン細胞死をもたらす。

【0004】

ニューロンが破壊されるとき、ニューロンは、多量の興奮性神経伝達物質グリシンをはじめとするその中身を、高濃度で細胞外液中に放出する。細胞外グリシンレベルの上昇は、ストリキニーネ非感受性グリシン受容体と相互作用して、その結合されたカルシウムイオンチャンネルを開く。カルシウムイオンは、濃度勾配と調和して、開いたイオンチャンネルを横切り、多量のカルシウムをニューロン細胞中に入れる。内側に入ってしまうと、高い細胞内濃度においてカルシウムがカルパインのタンパク質分解活性を誘発して、不都合な程度まで分解がなされ、これが細胞傷害または細胞死につながる可能性がある。

10

【0005】

発作は、ニューロンが異常な活動電位を示すときに生じる。フェルバメートは、さもなければニューロンを脱分極させ、活動電位を誘発するその傾向を増大させる、カルシウム流入を低減することによるてんかん発作の処置に使用される。フェルバメートは、発作を止めるかまたはその重症度を低減することができる。

20

【0006】

しかし、（特に長期間にわたって）フェルバメートの投与を繰り返すと、結果として、再生不良性貧血（aplastic anemia）および／または肝損傷などの、致命的となりかねない重篤な副作用が生じることがある。報告では、フェルバメートを1日1回少なくとも25日間経口投与することによる、再生不良性貧血発症のリスクは、1:3, 600および1:5, 000であり、その症例の30%が致命的であると推定されている。肝臓において、フェルバメートは、観察される有害作用の原因であると考えられている、短命の毒性代謝産物に変換され得る。フルオロフェルバメートは、フェルバメートの不都合な肝臓代謝経路を回避するために開発された。上述の神経保護剤適応症の多くでは、患者は意識不明であり、そのため経口投与が不可能ではないとしても困難になる。したがって、こうした治療用途には非経口製剤が好ましい。その上、非経口製剤では、初回通過代謝が回避され、これにより、フェルバメートの望ましくない肝臓代謝産物が毒性濃度に到達する可能性が低くなる。しかし、血管系の外側で投与された非経口製剤は、血中レベルが治療濃度まで上昇する前に、吸収時間の遅れを示し、その結果さらなるニューロン損傷が生じかねない。

30

【0007】

単回投与で、または短時間で静脈内投与することができ、それによってフェルバメートに随伴する有害な副作用の潜在的可能性が最小限に抑えられ、また二次的なニューロン損傷を減少させ、最小限に抑え、または予防するために、薬剤を迅速に循環へと送達する、抗痙攣剤であるフェルバメートおよびフルオロフェルバメートなどの神経保護剤の製剤が必要とされている。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、本発明の目的は、単回もしくは数回の反復投与で、または短時間で非経口投与することができ、それによってこうした化合物に随伴する有害な副作用が最小限に抑えられ、またニューロン損傷と治療濃度に到達するまでの間の遅延時間が最小になって、さらなるニューロン損傷が予防される、神経保護剤の製剤を提供することである。

【0009】

本発明のさらなる目的は、てんかん発作を処置または予防するための方法および製剤を提供することである。

50

【0010】

本発明のさらなる目的は、神経性障害を処置するための改良された方法および製剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

発明の概要

神経保護剤（たとえば、カルバマゼピン、フェルバメートおよびフルオロフェルバメートなどの抗痙攣および／または抗てんかん剤）の非経口投与用製剤について本明細書で記載する。一実施形態では、上記製剤は、（1または複数の）上記薬剤の微小粒子を非経口投与に適する薬学的に許容される担体に懸濁させた形態である。微小粒子は、（1または複数の）薬剤を、加熱しながらまたは無加熱で溶媒に溶解させ、次いで、薬剤の溶液を、冷却しながらまたは無冷却で非溶媒に加えることにより調製できる。一部の実施形態では、溶媒は、有機溶媒である。他の実施形態では、溶媒は、水または水性溶媒、特に加熱した水または加熱した水性溶媒である。一実施形態では、溶媒は、有機溶媒であり、非溶媒は、水または水性溶媒である。別の実施形態では、溶媒は、加熱した水または水性溶媒であり、非溶媒は、水または水性溶媒である。

10

【0012】

非溶媒は一般に、表面改質剤を含有する。特定の実施形態では、表面改質剤は、界面活性剤である。好ましい実施形態では、界面活性剤は、親水性－親油性バランス（HLB）が、少なくとも約15であり、好ましくは15より大きい。一部の実施形態では、界面活性剤は、HLBが少なくとも約15であり、好ましくは15より大きく、非イオン性界面活性剤である。

20

【0013】

微小粒子形成後、微小粒子は、単離し、乾燥させ、そして使用するまで保存することができる。こうした実施形態において、非溶媒が、界面活性剤などの表面改質剤を含有する場合、表面改質剤は、微小粒子中に組み込まれ、微小粒子上に組み込まれ、かつ／または微小粒子全体に分散している。表面改質剤が周囲条件で固体であるか、または表面改質剤が、最終的な製剤化の前に除去される場合、微小粒子は、通常は乾燥粉末の形態である。表面改質剤が周囲条件で液体である場合、微小粒子は、通常はスラリーの形態である。微小粒子は、投与する前に、相応しい担体で再構成することができる。担体は、（1または複数の）界面活性剤を始めとする、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤を含有するものでよい。担体は、溶解した神経保護剤（たとえば、カルバマゼピン、フェルバメートおよびフルオロフェルバメート）を含有してもよい。

30

【0014】

他の実施形態では、微小粒子は、形成の直後または形成後に投与することができる。たとえば、溶媒が、滅菌された加熱した水または水性溶媒であり、非溶媒が、（滅菌された）水または水溶液、特に冷えた水または水溶液である場合、混合すると、溶媒と非溶媒との温度差により粒子が形成する。粒子は、非経口投与に適する水または水溶液に懸濁される。懸濁媒は、溶解した神経保護剤を場合により含有してもよい。

【0015】

微小粒子は、有効粒径が約100nm～約5ミクロン、好ましくは約50nm～約3ミクロン、より好ましくは約10nm～約2ミクロンである。特定の実施形態では、粒径分布は、体積で粒子の少なくとも80%が上記粒径範囲を有するものである。

40

【0016】

さらに他の実施形態では、製剤は、抗痙攣および／または抗てんかん剤の過飽和溶液の形態である。一部の実施形態では、薬物を、非経口投与に適する溶媒に、少なくとも、約1重量%、5重量%、10重量%、15重量%、または20重量%という高い濃度で溶解させる。特定の実施形態では、薬剤を、PEG300、PEG400、PEG600などのポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、エチレングリコール、またはポリソルベート20などの界面活性剤に溶解させる。得られる過飽

50

和溶液は、少なくとも1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間、30時間、36時間、または48時間安定している（たとえば、沈殿がない）。好ましい実施形態では、得られる過飽和溶液は、少なくとも1週間、1か月、または1年間安定している。濃縮溶液は、投与の前に、非経口投与に適する1種または複数の溶媒、たとえば、水、抗菌剤、エタノール、プロピレングリコール、およびこれらの組合せに希釈することができる。

【0017】

本明細書に記載の製剤は、様々な神経性疾患／障害および／または神経性傷害もしくは外傷の処置に使用することができる。典型的な疾患または障害として、限定はしないが、発作（seizure）、卒中、外傷性脳傷害、脳腫瘍切除、脳腫瘍照射、双極性障害、三叉神経痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、統合失調症、幻肢症候群、複合性局所疼痛症候群、発作性激痛障害（paroxysmal extreme pain disorder）、神経性筋強直、間欠性爆発性障害、および外傷後ストレス障害の予防／軽減が挙げられる。

10

【0018】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤は、ニューロン傷害から生じるさらなる損傷を予防するために活性薬剤の迅速な送達が求められる、発作、および／または他の神経性損傷、たとえば、卒中、外傷性脳傷害、および／または脳腫瘍切除／照射の処置／予防に使用する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤は、局所または広域のニューロン細胞傷害またはニューロン細胞死に付随する二次的なニューロン損傷の予防に使用する。たとえば、本明細書に記載の製剤を使用して、発作を予防し、かつ／または発作の長さおよび／もしくは重症度を低減することができる。

20

【0019】

製剤は、有効量の活性薬剤が提供されるように投与する。たとえば、100～2000mg、好ましくは200～1000mg、より好ましくは400～600mgの範囲の用量の活性薬剤を提供するのに適する量の懸濁液および／または溶液を投与する。しかし、適正な投与量は、患者の年齢および体重ならびに処置する疾患または障害を含めた様々な要素に基づき、担当医が決定できる。

【発明を実施するための形態】

【0020】

発明の詳細な説明

30

I. 定義

「微小粒子」とは、本明細書で使用する時、少なくとも1つの寸法が10ナノメートル～1,000ミクロンの範囲にある任意の付形粒子を指す。

【0021】

「神経保護剤」とは、本明細書で使用する時、原発性ニューロン細胞死の後の脳細胞損傷を低減する任意の薬剤を指す。

【0022】

「抗痙攣剤」とは、本明細書で使用する時、発作の重症度を低減する任意の薬剤を指す。

【0023】

「静脈内注射可能物」とは、本明細書で使用する時、哺乳動物の循環系に注射することができる任意の製剤を指す。

40

【0024】

「希釈剤」とは、本明細書で使用する時、投入すると、別の薬剤の濃度を低下させる薬剤を指す。

【0025】

「スラリー」とは、本明細書で使用する時、任意の粘稠懸濁液を指す。

【0026】

「ニューロン（の）」とは、本明細書で使用する時、脳に関係することを指す。

【0027】

50

「一次的ニューロン傷害」とは、病態生理の直接の結果として生じる細胞傷害または死のことを指す。

【0028】

「二次的ニューロン細胞死」とは、一次的神経傷害の後に続いて死ぬ細胞のことを指す。

【0029】

「非溶媒」とは、非溶媒1ミリリットル中に1ミリグラムより多い薬剤を溶解することのできない、その薬剤用の任意の貧溶媒を指す。

【0030】

「有効粒径」とは、粒子の輪郭の面積と同等の面積を有する円の直径のことを指す。

10

【0031】

「過飽和」とは、所与の温度で、加熱などの追加の処理工程なしで含有する量より多量の溶質を含有する溶液のことを指す。

【0032】

本明細書で一般に使用するとき、「薬学的に許容される」とは、賢明な医学的判断の範囲内で、妥当な利益／リスク比に見合わない過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織、臓器、および／または体液と接触しての使用に適する化合物、材料、組成物、および／または剤形のことを指す。

【0033】

II. 製剤

20

A. 神経保護剤

【0034】

本明細書に記載の組成物は、抗痙攣剤および／または抗てんかん剤などの1種または複数の神経保護剤を含有する。適切な薬剤として、限定はしないが、カルバマゼピン、フェルバメート、フルオロフェルバメートなどが挙げられる。

【0035】

カルバマゼピン (CBZ) は、てんかんおよび双極性障害ならびに三叉神経痛の処置において主に使用される抗痙攣および気分安定性薬である。カルバマゼピンは、また、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、統合失調症、幻肢症候群、複合性局所疼痛症候群、発作性激痛障害、神経性筋強直、間欠性爆発性障害、および外傷後ストレス障害を含めた様々な適応症にも、適応外で使用される。

30

【0036】

フェルバメート (Meda Pharmaceuticals Inc. によりブランド名 Felbatol で市販されている) は、てんかんの処置において使用される抗痙攣薬である。フェルバメートは、成人における (全身化を伴うおよび伴わない) 部分発作、ならびに子供におけるレノックス・ガストー症候群に随伴する部分発作および全般発作の処置に使用される。しかし、長期間にわたって投与が繰り返されることにより、致死的となる潜在的可能性のある再生不良性貧血および／または肝不全のリスクが増大するため、その使用は、重篤な難治性てんかんに限定されている。フェルバメートは、一般に使用されるいくつかの医薬の代謝に関与するシトクロム P450 系のアイソザイムである CYP2C19 の阻害剤である。フェルバメートは、フェニトイン、バルプロエート、およびカルバマゼピンを含めた他のいくつかの抗てんかん薬 (AED) と相互作用し、有害作用を回避するために投与量の調節が必要となる場合もある。フェルバメートとカルバマゼピンを共同して投与すると、両方の薬物の血中レベルが低下する一方、カルバマゼピンの活性代謝産物であるカルバマゼピン-10, 11 エポキシドのレベルが増大する。

40

【0037】

フルオロフェルバメートは、フェルバメートの、命を脅かす毒性を克服するために開発された、フェルバメートの誘導体である。フルオロフェルバメートは、フェルバメートの毒性における特徴である反応性中間体 (グルタチオニン-アルデヒド付加物) を伴わない。特定の実施形態では、フルオロフェルバメートを非経口製剤にして提供する。

50

【0038】

薬剤は、遊離酸もしくは遊離塩基として、または薬学的に許容される塩として使用することができる。「薬学的に許容される塩」とは、本明細書で使用する時、親化合物が、その酸または塩基の塩の生成によって改変されている、式 I、I I、および I I I により規定される化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、限定はしないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、およびカルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩が含まれる。薬学的に許容される塩として、たとえば非毒性の無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来の非毒性塩または第四級アンモニウム塩が挙げられる。そのような従来の非毒性塩として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などの無機酸から導かれる塩、ならびに有機酸から調製される塩、たとえば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸の塩が挙げられる。

10

【0039】

化合物の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性の部分を含む親化合物から、従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、そのような塩は、こうした化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態を、水もしくは有機溶媒中またはこれら二者の混合物中で、化学量論量の適正な塩基または酸と反応させることにより調製でき、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒質が好ましい。適切な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第20版、Lippincott Williams & Wilkins、Baltimore、MD、2000年、704頁、ならびに「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」、P. Heinrich StahlおよびCamille G. Wermuth編、Wiley-VCH、Weinheim、2002年で見られる。

20

【0040】

本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を有することもあり、したがって、1種または複数の立体異性体として存在することもある。そのような立体異性体は、単一の鏡像異性体、ジアステレオ異性体の混合物、またはラセミ混合物として存在できる。

30

【0041】

本明細書で使用する時、用語「立体異性体」とは、結合次数が同じであるが、原子の三次元配置が異なっている、交換可能でない、同じ原子で構成された化合物を指す。三次元構造は、立体配置と呼ばれる。本明細書で使用する時、用語「鏡像異性体」とは、互いに重ね合わせられない鏡像である、2種の立体異性体を指す。本明細書で使用する時、用語「光学異性体」は、用語「鏡像異性体」に等しい。本明細書で使用する時、用語「ジアステレオ異性体」とは、鏡像でなく、重ね合わせることもしない、2種の立体異性体を指す。用語「ラセミ体」、「ラセミ混合物」、または「ラセミ変異形態」とは、等しい部数の鏡像異性体の混合物を指す。用語「キラル中心」とは、異なる4つの基が結合している炭素原子を指す。鏡像異性体の対を分離するのに必要な、相応しいキラルカラム、溶離液、および条件の選択は、標準的な技術を使用する当業者に周知である（たとえば、Jacques, J.ら、「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」、John Wiley and Sons, Inc., 1981年を参照されたい）。

40

【0042】

活性薬剤の適切な投与量は、100～2000mg、好ましくは200～1000mg、より好ましくは400～600mgである。しかし、適正な投与量は、患者の年齢および体重ならびに処置する疾患または障害を含めた様々な要素に基づき、担当医が決定してよい。

【0043】

50

製剤は、神経保護剤と共に投与するのに相応しい、1種または複数の追加の活性薬剤を含有してよい。

【0044】

B. 濃縮懸濁液

【0045】

一実施形態では、製剤は、濃縮した懸濁液またはスラリーの形態である。懸濁液は、使用直前に調製することができる。たとえば、以下で論述するとおり、神経保護剤（たとえば、カルバマゼピン、フェルバメートおよびフルオロフェルバメートなどの抗痙攣剤）の加熱した水溶液を、より低温の滅菌された過剰の水または水溶液、たとえば界面活性剤水溶液に加えることにより、微小粒子を調製することができる。得られる微小粒子を水性媒質に懸濁させ、これを患者に直ちに投与することができる。

10

【0046】

他の実施形態では、微小粒子は、調製し、単離し、乾燥させ、そして適正な条件下で保存する。微小粒子は、投与する前に、薬学的に許容される相応しい担体で再構成することができる。

【0047】

懸濁媒は、溶解した神経保護剤（たとえば、カルバマゼピン、フェルバメートおよびフルオロフェルバメートなどの抗痙攣剤）を場合により含有する。

【0048】

a. 微小粒子

20

【0049】

本明細書に記載の方法によって形成された微小粒子は、ストックの微粉化されていない抗痙攣および／または抗てんかん剤に比べて結晶化度が低減されている。微小粒子は、有効粒径が約100ミクロン未満である。好ましくは、微小粒子は、有効粒径が約100nm～約5ミクロン、好ましくは約50nm～約3ミクロン、より好ましくは約10nm～約2ミクロンである。特定の実施形態では、粒径分布は、体積で粒子の少なくとも80%が、上で挙げた好ましい粒径範囲を有するものである。微小粒子は、丸形、楕円形、および／または球形である。

【0050】

一部の実施形態では、単離された微小粒子は、薬物粒子中に組み込まれ、薬物粒子上に組み込まれ、かつ／または薬物粒子全体に分散した1種または複数の表面改質剤、好ましくは界面活性剤を含有する。好ましくは、微小粒子は、その表面に吸着した1種または複数の表面改質剤を含有する。表面改質剤は、表面改質剤と神経保護剤の合計重量の0.0001～90重量%の範囲の量で存在してよい。一部の実施形態では、表面改質剤、好ましくは界面活性剤は、周囲温度で固体であるので、微小粒子は、粉末の形態になる。他の実施形態では、表面改質剤、好ましくは界面活性剤は、周囲温度で液体であるので、微小粒子は、溶媒から単離された後、スラリーを形成する。

30

【0051】

i. 界面活性剤

【0052】

微小粒子および／またはその懸濁液の調製には、様々な界面活性剤を使用することができる。界面活性剤は、アニオン性、カチオン性、両性、および非イオン性の界面活性剤として分類することができ、リン脂質を包含する。

40

【0053】

適切なアニオン性界面活性剤の例としては、限定はしないが、長鎖アルキルスルホエートおよびアルキルアリアルスルホエートのナトリウム塩、カリウム塩、およびアンモニウム塩、たとえば、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム；ジアルキルナトリウムスルホスクシネート、たとえば、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム；ジアルキルナトリウムスルホスクシネート、たとえば、ビスー（2-エチルチオキシル）-スルホコハク酸ナトリウム；およびアルキルスルフェート、たとえば、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびに

50

デオキシコール酸ナトリウムが挙げられる。

【0054】

適切なカチオン性界面活性剤の例としては、限定はしないが、第四級アンモニウム化合物、たとえば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、臭化セトリモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、ポリオキシエチレン、およびココナッツアミンが挙げられる。

【0055】

適切な非イオン性界面活性剤の例としては、限定はしないが、エチレングリコールモノステアレート、プロピレングリコールミリステート、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、ポリグリセリル-4-オレエート、ソルビタンアクリレート、スクロースアクリレート、PEG-150ラウレート、PEG-400モノラウレート、ポリオキシエチレンモノラウレート、ポリソルベート（TWEENS（登録商標））、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、PEG-1000セチルエーテル、ポリオキシエチレントリデシルエーテル、ポリプロピレングリコールブチルエーテル、POLOXAMER（登録商標）401、ステアロイルモノイソプロパノールアミド、およびポリオキシエチレン水素添加獣脂アミドが挙げられる。

【0056】

両性界面活性剤の例としては、限定はしないが、ナトリウムN-ドデシル-β-アラニン、N-ラウリル-β-イミノジプロピオン酸ナトリウム、ミリストアンホアセテート、ラウリルベタイン、およびラウリルスルホベタインが挙げられる。

【0057】

適切なリン脂質としては、限定はしないが、ホスファチジン酸、飽和および不飽和の両方の脂質を含むホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、リゾホスファチジル誘導体、カルジオリピン、ならびにβ-アシル-γ-アルキルリン脂質が挙げられる。ホスファチジルコリンの例としては、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン（DMPC）、ジペンタデカノイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジアラキドイルホスファチジルコリン（DAPC）、ジベヘノイルホスファチジルコリン（DBPC）、ジトリコサノイルホスファチジルコリン（DTPC）、ジリグノセロイルホスファチジルコリン（DLPC）などが挙げられ、ホスファチジルエタノールアミンとしては、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミンまたは1-ヘキサデシル-2-パルミトイルグリセロホスホエタノールなどが挙げられる。非対称のアシル鎖を有する（たとえば、6個の炭素からなる1本のアシル鎖と12個の炭素からなる別のアシル鎖を有する）合成リン脂質を使用してもよい。

【0058】

ホスファチジルエタノールアミンの例としては、限定はしないが、ジカプリルホスファチジルエタノールアミン、ジオクタノイルホスファチジルエタノールアミン、ジラウロイルホスファチジルエタノールアミン、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン（DMPE）、ジパルミトレイルホスファチジルエタノールアミン（DPPE）、ジパルミトレイルホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（DSPE）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、およびジリネオイルホスファチジルエタノールアミンが挙げられる。

【0059】

ホスファチジルグリセロールの例としては、限定はしないが、ジカプリルホスファチジルグリセロール、ジオクタノイルホスファチジルグリセロール、ジラウロイルホスファチジルグリセロール、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（DMPG）、ジパルミトレイルホスファチジルグリセロール（DPPG）、ジパルミトレイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール（DSPG）、ジオレオイルホ

スファチジルグリセロール、およびジリネオイルホスファチジルグリセロールが挙げられる。

【0060】

好ましい実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベートである。一実施形態では、界面活性剤は、HLBが少なくとも15であり、好ましくは15より大きい。他の実施形態では、界面活性剤は、HLBが少なくとも15であり、好ましくは15より大きく、非イオン性界面活性剤である。一実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベートである。好ましい実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20である。

【0061】

懸濁液は、限定はしないが、pH改变剤、分散剤、張度改变剤、可塑剤、結晶化防止剤、湿潤剤、増量剤 (bulk filling agent)、生物学的利用能増強剤、およびこれらの組合せを始めとする、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤を含有してよい。

10

【0062】

C. 濃縮過飽和溶液

【0063】

他の実施形態では、製剤は、濃縮溶液の形態である。一部の実施形態では、薬物を、非経口投与に適する溶媒に、少なくとも約1重量%、5重量%、10重量%、15重量%、または20重量%という高い濃度で溶解させる。特定の実施形態では、神経保護剤（たとえば、カルバマゼピン、フェルバメートおよびフルオロフェルバメートなどの抗痙攣剤）を、PEG300、PEG400、PEG600などのポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、エチレングリコール、またはポリソルベート20などの界面活性剤の1つまたは組合せに溶解させる。得られる過飽和溶液は、少なくとも、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間、30時間、36時間、または48時間安定している（たとえば、沈殿がない）。濃縮溶液は、投与の前に、非経口投与に適する1種または複数の溶媒、たとえば、水、抗菌剤、エタノール、プロピレングリコール、およびこれらの組合せに希釈することができる。

20

【0064】

溶液は、限定はしないが、pH改变剤、張度改变剤、可塑剤、結晶化防止剤、湿潤剤、増量剤、生物学的利用能増強剤、およびこれらの組合せを始めとする、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤を含有してよい。希釈用溶媒は、上述のものなどの1種または複数の界面活性剤を含有してもよい。

30

【0065】

III. 製造方法

A. 濃縮微小粒子懸濁液

【0066】

一部の実施形態では、神経保護剤（たとえば、カルバマゼピン、フェルバメートおよびフルオロフェルバメートなどの抗痙攣剤）を、適切な溶媒または溶媒混合物に溶解させる。一部の実施形態では、溶媒または溶媒混合物は、水または水性溶媒である。他の実施形態では、溶媒または溶媒混合物は、有機溶媒である。適切な有機溶媒および水性溶媒として、限定はしないが、ジメチルスルホキシド、加熱した水、グリセリン、およびこれらの混合物が挙げられる。

40

【0067】

次いで、神経保護剤（たとえば、カルバマゼピン、フェルバメートおよびフルオロフェルバメートなどの抗痙攣剤）溶液を、溶媒と混和性である、神経保護剤用の過剰の非溶媒に投入する。適切な非溶媒として、限定はしないが、水、界面活性剤（上述の界面活性剤を参照されたい）の水溶液、および溶解した神経保護剤を含有する界面活性剤（上述の界面活性剤を参照されたい）水溶液が挙げられる。一部の実施形態では、受け側の水溶液を攪拌する。溶媒が非溶媒と混ざるとき、混合物は、神経保護剤（たとえば、カルバマゼピン、フェルバメートおよびフルオロフェルバメートなどの抗痙攣剤）にとって不都合な溶解性条件を呈して、神経保護剤を溶液から分離させ、微粒子懸濁液を生じさせる。

50

【0068】

特定の実施形態では、結果としての粒径分布は、有効粒径で100ナノメートル～5ミクロンの間、より好ましくは、有効粒径で50ナノメートル～3ミクロンの間、最も好ましくは、有効粒径で10ナノメートル～2ミクロンの間が少なくとも80体積パーセントである。

【0069】

有機溶媒を用いる実施形態において、粒子懸濁液は、十分な量の有機溶媒が蒸発して粒子形成が果たされるまで、加熱および／または減圧の存在下または非存在下で攪拌することができる。

【0070】

特定の実施形態では、非溶媒は、界面活性剤などの表面改質剤を含有する。一部の実施形態では、界面活性剤は、親水性親油性バランス（HLB）が、少なくとも約15である。より格別な実施形態では、界面活性剤は、HLBが15より大きい。適切な界面活性剤として、限定はしないが、ポリソルベート20が挙げられる。粒子形成の際の界面活性剤の濃度は、一般に、0.05重量／体積パーセントより高く、より好ましくは0.1重量／体積パーセントより高く、最も好ましくは0.4重量／体積パーセントより高い。しかし、濃度は、使用される溶媒、非溶媒、および界面活性剤に応じて、これらの値より低い場合もあれば、高い場合もある。

【0071】

一部の実施形態では、ストックのフェルバメート、フルオロフェルバメート、または他のカルバマゼピン粉末を界面活性剤水溶液に懸濁させる。次いで、水性のフェルバメート懸濁液を、フェルバメートが溶解するまで、少なくとも約50℃、好ましくは少なくとも約60℃、より好ましくは少なくとも約70℃に加熱する。次いで、加熱したフェルバメート溶液を、外付けの冷却素子の存在下または非存在下、および攪拌の存在下または非存在下で冷ます。温度が低下するにつれて、フェルバメートが溶液から沈殿して、微小粒子を形成する。好ましい実施形態では、結果としてのフェルバメート粒径分布は、有効粒径で100ナノメートル～5ミクロンの間、より好ましくは有効粒径で50ナノメートル～3ミクロンの間、最も好ましくは有効粒径で10ナノメートル～2ミクロンの間が少なくとも80体積パーセントである。特定の実施形態では、粒径分布は、体積で粒子の少なくとも80%が上記粒径範囲を有するものである。

【0072】

粒径が不安定である実施形態では、得られたフェルバメート懸濁液を、限定はしないが、電子冷凍、ドライアイス上への投入、および液体窒素中への投入を始めとする方法のいずれか1つまたは組合せによって急速に凍結させることができる。凍結した懸濁液を凍結乾燥すると、界面活性剤が周囲条件で液体であるという前提で、残存する界面活性剤中にフェルバメート微小粒子スラリーを生成することができる。一部の実施形態では、界面活性剤は、周囲条件で固体であり、その結果、凍結乾燥後に乾燥粉末が生じる。

【0073】

好ましい実施形態では、乾燥前の溶液中の界面活性剤の濃度が低下しているため、得られた懸濁液を凍結乾燥すると、乾燥粉末が生成される。得られたスラリーまたは乾燥粉末は、再懸濁して、非経口投与用の濃縮フェルバメート微小粒子懸濁液を作製することもでき、または再懸濁後に非経口投与するための、二液系懸濁液として保存することもできる。

【0074】

1. 一液系懸濁液（one part suspension）

【0075】

神経保護剤（たとえば、カルバマゼピン、フェルバメートおよびフルオロフェルバメートなどの抗痙攣剤）の希釈懸濁液を生成する実施形態では、懸濁液の濃縮は、限定はしないが、遠心分離し、デカントし、より少ない体積で再懸濁するもの、凍結乾燥、噴霧乾燥、風乾、または他の手段によって乾燥させた後、より少ない体積で再懸濁するもの、およ

10

20

30

40

50

びスピンカラムを使用して懸濁媒の体積を減らすものを始めとする方法のいずれかまたは組合せによって実現することができる。好ましい実施形態では、結果としての懸濁液濃度は、5重量パーセント程度またはそれより高く、より好ましくは10重量／体積パーセント程度またはそれより高く、最も好ましくは20重量／体積パーセント程度またはそれより高い。一部の好ましい実施形態では、懸濁媒は、限定はしないが、注射用水、滅菌リン酸緩衝食塩水、滅菌界面活性剤水溶液、および滅菌抗菌剤水溶液を始めとする懸濁媒の1つまたは組合せである。

【0076】

2. 二液系懸濁液 (two part suspension)

【0077】

微小粒子スラリーまたは乾燥粉末を生成する実施形態では、得られたスラリーまたは乾燥粉末製剤を、投与するまで、その懸濁媒と分けて保存することができる。一部の実施形態では、スラリーまたは乾燥粉末を、別個の容器に再懸濁媒質と分けて保存することができる。好ましい実施形態では、スラリーまたは乾燥粉末は、2区画シリンジの一方の区画内に乾燥した状態で保存する。再懸濁媒質は、シリンジ内の別個の区画に保存する。投与前に、スラリーまたは粉末を投与用再懸濁媒質に再懸濁して、単一懸濁液として投与する。

【0078】

B. 濃縮溶液

【0079】

一部の実施形態では、神経保護剤（たとえば、カルバマゼピン、フェルバメートおよびフルオロフェルバメートなどの抗痙攣剤）を、非経口投与（たとえば、注射）に適する、より好ましくは静脈内注射に適する溶媒に、高い濃度、たとえば、約1重量パーセントより多く、好ましくは約5重量パーセントより多く、より好ましくは約10重量パーセントより多く溶解させる。

【0080】

特定の実施形態では、薬剤を、1種または複数の溶媒に、その溶解限度より多く加える。薬剤は、通常は1種または複数の溶媒に加える。適切な溶媒として、限定はしないが、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、およびポリエチレングリコール600が挙げられる。薬剤の溶液は、フェルバメート、フルオロフェルバメート、またはカルバマゼピンが溶解するまで、たとえば、少なくとも約50℃、好ましくは少なくとも60℃、より好ましくは少なくとも約70℃の温度に加熱し、次いで、溶液のままとしながら、たとえば室温に冷却して、安定した過飽和溶液を形成する。この実施形態において、得られた過飽和溶液は、過飽和溶液中の薬剤の濃度が少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも15%、最も好ましくは20%（重量／体積）である場合、室温で少なくとも1時間にわたって溶液のままである。過飽和溶液中の薬剤の濃度の上限は、好ましくは35重量／体積%未満、20重量／体積%未満、または15重量／体積%未満である。好ましい実施形態では、過飽和溶液中の薬剤は、フェルバメートまたはフルオロフェルバメートである。

【0081】

ある特定の実施形態では、過飽和溶液は、少なくとも、1週間、1か月、または1年間にわたって安定したままである。

【0082】

別の実施形態では、薬剤を、約100℃より高く加熱したグリセリンに溶解させ、次いで周囲保存温度に冷却して、過飽和溶液を形成する。フェルバメートおよびフルオロフェルバメートは、水への溶解度が1ミリリットルあたり1ミリグラム未満であるので、静脈内適用に許容される溶媒にフェルバメートが溶解した安定した過飽和溶液を生み出せることは、予想外である。

【0083】

一部の実施形態では、フェルバメートは、加熱したポリエチレングリコール300、ポ

10

20

30

40

50

リエチレングリコール400、ポリエチレングリコール600、プロピレングリコール、ソルビトール、エチレングリコール、またはポリソルベート20に、25℃で溶解する濃度より高い濃度で溶解させる。

【0084】

一部の実施形態では、薬剤の溶液は、注射の前に、限定はしないが、水、1種または複数の抗菌剤、エタノール、およびプロピレングリコール、ならびにこれらの組合せを始めとする別の注射可能溶媒で希釈することができる。

【0085】

IV. 使用方法

【0086】

本明細書に記載の製剤は、様々な神経性疾患／障害の処置、および／または神経性低酸素症、傷害、もしくは外傷の後の二次的なニューロン傷害の予防に使用することができる。典型的な疾患または障害として、限定はしないが、発作、卒中、外傷性脳傷害、脳腫瘍切除、脳腫瘍照射、双極性障害、三叉神経痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、統合失調症、幻肢症候群、複合性局所疼痛症候群、発作性激痛障害、神経性筋強直、間欠性爆発性障害、および外傷後ストレス障害の予防／軽減が挙げられる。

【0087】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の製剤は、ニューロン傷害から生じるさらなる損傷を予防するために活性薬剤の迅速な送達が求められる、発作、てんかん重積状態、および／または他の神経性損傷、たとえば、卒中、外傷性脳傷害、および／または脳腫瘍切除／照射の処置／予防に使用する。たとえば、本明細書に記載の製剤を使用して、発作を予防し、かつ／または発作の長さおよび／もしくは重症度を低減することができる。

【0088】

フェルバメートは、神経性疾患および／または傷害の処置または予防に使用されている。しかし、長期間フェルバメートを投与すると、時に致死的となる副作用である再生不良性貧血を招きかねない。長期にわたる経口フェルバメート服用に随伴する再生不良性貧血のリスクは、1：3，600～1：5，000の間であり、症例の30％が致死的であると報告されている。

【0089】

対照的に、本明細書に記載の懸濁液および溶液は、単回投与または継続時間が48時間未満、好ましくは8時間未満、より好ましくは6時間未満である、短期の処置として非経口投与される。再生不良性貧血は、フェルバメートの単回投与後に発症することは示されていない。本明細書に記載の製剤では、活性薬剤が迅速に送達されて、神経性傷害または損傷から生じるさらなる損傷が予防される。

【0090】

製剤は、有効量の活性薬剤が提供されるように投与する。たとえば、100～2000mg、好ましくは200～1000mg、より好ましくは400～600mgの範囲の用量の活性薬剤を提供するのに適する量の懸濁液および／または溶液を投与する。しかし、適正な投与量は、患者の年齢および体重ならびに処置する疾患または障害を含めた様々な要素に基づき、担当医が決定し得る。

【実施例】

【0091】

（実施例1）

有機溶媒法を使用しての微小粒子の調製

【0092】

フェルバメートをジメチルスルホキシドに溶解させて、5重量／体積パーセントの溶液を作製した。100倍の体積の1重量／体積パーセントポリソルベート20水溶液を、インペラブレードを備え付けたオーバーヘッドミキサーを使用して1分間に1，500回転で攪拌したものに、フェルバメート溶液を投入した。得られたフェルバメート微小粒子を、SEMを使用して画像化した。粒子は、形状が丸く、注射に適するように思われた。

同じ実験条件下で、ポリソルベート 20 の代わりに Span 80 を用いた。フェルバメートは、注射には適さない、結晶を形成した。

【0093】

フェルバメートを、120℃より高く加熱したグリセリンに溶解させて、5重量／体積％溶液を作製した。100倍の体積の1重量／体積パーセントポリソルベート20水溶液を、インペラブレードを備え付けたオーバーヘッドミキサーを使用して1分間に1,500回転で攪拌したものに、フェルバメート溶液を投入した。得られたフェルバメート微小粒子を、SEMを使用して画像化した。粒子は、形態が丸いように思われ、天然のフェルバメート粉末が数百ミクロンであるのに比べて、数ミクロン程度のかかなり小さいものであった。

10

【0094】

(実施例2)

微小粒子の洗浄および再懸濁

【0095】

フェルバメート微小粒子を、1分間に8,000回転でスピンする冷却遠心機で20分間遠心分離した。上清を実質的に除去して、フェルバメート微小粒子を所望のいずれかの媒質に再懸濁できるようにした。

【0096】

(実施例3)

水性溶媒法を使用してのフェルバメート微小粒子の調製

20

【0097】

フェルバメートを、90℃に加熱した水に溶解させて、5重量／体積パーセント溶液を作製した。100倍の体積の1重量／体積パーセントポリソルベート20水溶液を、インペラブレードを備え付けたオーバーヘッドミキサーを使用して1分間に1,500回転で攪拌したものに、フェルバメート溶液を投入した。

【0098】

(実施例4)

表面改質剤存在下でのフェルバメート微小粒子の調製

【0099】

フェルバメートを、濃度が1重量パーセントであり、90℃に加熱したポリソルベート20水溶液に溶解させた。次いで溶液を冷却して、フェルバメートを沈殿させ、それによって微小粒子を形成させた。

30

【0100】

(実施例5)

フェルバメート懸濁液を乾燥させる

【0101】

水性またはほとんど水性のフェルバメート懸濁液を含有する容器を、液体窒素を含有するDewarに投入して、懸濁液を急速に凍結させた。次いで、凍結した懸濁液を凍結乾燥して、フェルバメートのスラリーまたは乾燥粉末のいずれかを生成した。

【0102】

(実施例6)

フェルバメート過飽和溶液

【0103】

ポリエチレングリコール300およびポリエチレングリコール400に、20重量／体積パーセントまでの濃度でフェルバメートを加えた。溶液を70℃より高く加熱し、その後フェルバメートが溶解した。サンプルを周囲条件で、約25℃であった室温まで冷却すると、約12.5重量／体積パーセントまでのサンプルが、少なくとも8か月間溶液のままとなった。サンプルは、40℃、4℃、および-20℃に30分間加熱または冷却し、次いで25℃に戻したときも、溶液のままとなった。

40

【0104】

50

(実施例 7)

フェルバメート過飽和溶液混合物

【0105】

65体積／体積パーセントのポリエチレングリコール300、20体積／体積パーセントのポリエチレングリコール400、および15体積／体積パーセントのプロピレングリコールに、10重量／体積パーセントまでの濃度でフェルバメートを加えた。別の実験において、65体積／体積パーセントのポリエチレングリコール300、20体積／体積パーセントのポリエチレングリコール400、10体積／体積パーセントのプロピレングリコール、および5体積／体積パーセントのポリエチレングリコール600に、10重量／体積パーセントまでの濃度でフェルバメートを加えた。

10

【0106】

溶液を70℃より高く加熱し、その後フェルバメートが溶解した。サンプルを周囲条件で室温、たとえば約25℃に冷却すると、サンプルは、少なくとも1日間溶液のままとなった。

【0107】

(実施例 8)

フェルバメート溶液注入

【0108】

PEG300中の過飽和の10重量／体積パーセントフェルバメート溶液を、37℃のリン酸緩衝食塩水に注入した。固体粒子は認められなかった。同じ濃度の追加のフェルバメート過飽和溶液を、1度に10マイクロリットル加えたが、少なくとも50マイクロリットルまで固体粒子が形成しなかった。このことは、フェルバメートが、1回あたり400～600mgの標準治療用量を上回っても、血漿中で申し分なく懸濁液のままとなることを示唆している。

20

【0109】

(実施例 9)

フルオロフェルバメート過飽和溶液

【0110】

ポリエチレングリコール300に、10重量／体積パーセントの濃度でフルオロフェルバメートを加えた。溶液を約80℃より高く加熱し、その後フルオロフェルバメートが溶解した。サンプルを周囲条件で、約25℃であった室温に冷却すると、サンプルは、少なくとも1か月間溶液のままとなった。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/050148
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 31/55(2006.01)i, A61K 31/27(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/14(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/55; A61K 9/14; A61K 9/00; A61K 31/47; B02C 17/16; A61K 47/30; A61K 9/16; A61K 31/38; A61K 31/655; A61K 31/663		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: neuroprotective, carbamazepine, felbamate, fluorofelbamate, carrier, microparticle, suspension		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2009-017825 A2 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION et al.) 05 February 2009 See pages 7-9, 14-16, 19-25 and claims 1, 7, 8.	1, 15-18, 23, 28 2-8, 24-27 9
Y	US 2002-0003179 A1 (VERHOFF, F. H. et al.) 10 January 2002 See paragraphs 131, 139, 165, 166, 203, and 204.	2, 3, 5, 24-26
Y	US 2006-0160776 A1 (STEPHENSON, D. T. et al.) 20 July 2006 See paragraphs 425 and 441-444.	4, 27
Y	US 2009-0311325 A1 (JANSSENS, S. et al.), 17 December 2009 See abstract and paragraphs 21-26, 30, 51.	6-8
A	US 7906145 B2 (CASTAN, C. et al.) 15 March 2011 See the whole document.	1-9, 15-18, 23-28
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 FEBRUARY 2013 (15.02.2013)		Date of mailing of the international search report 18 FEBRUARY 2013 (18.02.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer Kim, Sang Joon Telephone No. 82-42-481-5621 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/050148

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 50-59
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 50-59 pertain to methods of treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this ISA is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☒ Claims Nos.: 11, 13, 32, 33, 35, 36, 38, 42, 43, 47, 51-55, 57-59
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 11, 13, 32, 33, 35, 36, 38, 42, 43, 47, 51-55, and 57-59 are unclear under PCT Article 6, because they directly or indirectly refer to another claim contrary to PCT Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 10, 12, 14, 19-22, 29-31, 34, 37, 39-41, 44-46, 48-50, 56
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/050148

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009-017825 A2	05.02.2009	US 2012-053220 A1	01.03.2012
US 2002-0003179 A1	10.01.2002	US 6604698 B2	12.08.2003
US 2006-0160776 A1	20.07.2006	WO 2004-105699 A2	09.12.2004
US 2009-0311325 A1	17.12.2009	CA 2642757 A1	18.10.2007
		CN 101460148 A	17.06.2009
		EP 2004142 A2	24.12.2008
		GB 0607105 D0	17.05.2006
		IL 194635 D0	03.08.2009
		JP 2009-533357 A	17.09.2009
		WO 2007-115381 A2	18.10.2007
		ZA 200808556 A	25.11.2009
US 7906145 B2	15.03.2011	AT 419840 T	15.01.2009
		AU 2003-246792 A1	20.10.2003
		BR 0309142 A	01.02.2005
		CA 2480826 A1	16.10.2003
		CN 1652781 C0	10.08.2005
		DE 60325709 D1	26.02.2009
		EP 1492511 A2	05.01.2005
		ES 2320438 T3	22.05.2009
		HK 1079448 A1	11.06.2010
		IL 164222 A	31.07.2011
		JP 2005-527573 A	15.09.2005
		KR 10-1061351 B1	31.08.2011
		MX PA04009968 A	13.12.2004
		PT 1492511 E	09.04.2009
		WO 03-084518 A2	16.10.2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/34 (2006.01)		A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/06 (2006.01)		A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)		A 6 1 K 9/14	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

- (72)発明者 バクル, サシャ エイチ.
アメリカ合衆国 ロードアイランド 02903, プロビデンス, エクスチェンジ ストリート 200, ユニット 1612
- (72)発明者 ローリクト, ブライアン イー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ランズドーン ストリート 100, アpartment 1501
- (72)発明者 マシオウィッツ, エディス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02445, ブルックライン, ローソン ロード 184
- (72)発明者 スタイナー, ソロモン エス.
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10549, マウント キスコ, オールド ワゴン ロード 24

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA12 AA31 BB13 CC01 DD07H DD38E DD55E EE23E FF04
FF12 FF21 FF67 FF68
4C084 AA17 AA19 AA20 AA27 MA17 MA41 MA65 NA05 NA06 NA10
ZA012 ZA062 ZB352 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC32 MA02 MA05 MA17 MA41 MA65 NA05 NA06
NA10 ZA01 ZA06 ZC75
4C206 AA01 AA02 HA23 MA02 MA05 MA37 MA61 MA85 NA05 NA06
NA10 ZA01 ZA06 ZC75