

(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2009-541443

(P2009-541443A)

(43) 公表日 平成21年11月26日 (2009. 11. 26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/496 (2006. 01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
C 0 7 D 235/26 (2006. 01)	C 0 7 D 235/26	C
A 6 1 P 13/10 (2006. 01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 13/00 (2006. 01)	A 6 1 P 13/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-517186 (P2009-517186)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成19年6月27日 (2007. 6. 27)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月25日 (2008. 12. 25)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/056400		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02008/000760		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成20年1月3日 (2008. 1. 3)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	06116393.7	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成18年6月30日 (2006. 6. 30)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 尿失禁及び関連疾患の治療のためのフリバンセリン

(57) 【要約】

本発明は、尿失禁及び関連疾患の治療又は予防のためのフリバンセリンの使用に関する。更なる実施態様においては、本発明は、1つの活性成分としてのフリバンセリンを少なくとも1つの更なる活性成分と組み合わせて含む、尿失禁及び関連疾患の治療又は予防用医薬的組み合わせに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

尿失禁の治療又は予防用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1の使用。

【請求項 2】

尿失禁の治療又は予防用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1 以上、好ましくは 1 つの活性成分2との組み合わせの使用。

10

【請求項 3】

尿失禁の治療又は予防用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1 以上、好ましくは 1 つの活性成分2との組み合わせでの使用。

【請求項 4】

尿失禁が過活動膀胱症候群である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の使用。

20

【請求項 5】

尿失禁が尿意促迫である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 6】

尿失禁が切迫性尿失禁である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

尿失禁が腹圧性尿失禁である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8】

尿失禁が混合型尿失禁である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

活性成分2が、ムスカリン性受容体拮抗薬2 a、バソプレッシン作動薬2 b、セロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ2 c及び β 3 作動薬2 dからなる群より選ばれ、場合により、医薬的に許容可能な賦形剤との組み合わせでの請求項 2～8 のいずれか 1 項に記載の使用。

30

【請求項 10】

活性成分2が、1 以上、好ましくは 1 つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aであり、場合により、医薬的に許容可能な賦形剤との組み合わせでの請求項 2～9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 11】

ムスカリン性受容体拮抗薬2 aが、医薬的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピベリン、ソリフェナシン及びトロスピウムからなる群より選ばれる請求項 10 に記載の使用。

40

【請求項 12】

活性成分2が、1 以上、好ましくは 1 つのバソプレッシン作動薬2 bであり、場合により、医薬的に許容可能な賦形剤との組み合わせでの請求項 2～9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 13】

バソプレッシン作動薬2 bが、医薬的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく、水

50

和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよいデスモプレシンである請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 1 4】

活性成分 2 が、1 以上、好ましくは 1 つのセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c であり、場合により、医薬的に許容可能な賦形剤との組み合わせでの請求項 2 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 5】

セロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c が、医薬的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよいベンラファクシン、デュロキセチン、レボキセチン及びシゾリリチンからなる群より選ばれる請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

活性成分 2 が、1 以上、好ましくは 1 つの β 3 作動薬 2 d であり、場合により、医薬的に許容可能な賦形剤との組み合わせでの請求項 2 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 7】

β 3 作動薬 2 d が、医薬的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい AD9677/TAK677、CL 316,243、SB 41 8790、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW 427353、トレカニジン、ゼネカ D7114、SR 59119、ソラベグロン、CL616243、2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸、BRL37344A 及び CGP-12177A からなる群より選ばれる請求項 1 6 に記載の使用。

【請求項 1 8】

1 つの活性成分として医薬的有効量のフリバンセリン 1 を、治療上有効量の、1 以上、好ましくは 1 つの活性成分 2 と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 1 9】

活性成分 2 が、ムスカリン性受容体拮抗薬 2 a、バソプレッシン作動薬 2 b、セロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c 及び β 3 作動薬 2 d からなる群より選ばれ、医薬的に許容可能な賦形剤と組み合わされていてもよい請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

活性成分 2 が、1 以上、好ましくは 1 つのムスカリン性受容体拮抗薬 2 a であり、医薬的に許容可能な賦形剤と組み合わされていてもよい請求項 1 8 又は 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

ムスカリン性受容体拮抗薬 2 a が、医薬的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピペリン、ソリフェナシン及びトロスピウムからなる群より選ばれる請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

活性成分 2 が、1 以上、好ましくは 1 つのバソプレッシン作動薬 2 b であり、医薬的に許容可能な賦形剤と組み合わされていてもよい請求項 1 8 又は 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

バソプレッシン作動薬 2 b が、医薬的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよいデスモプレシンである請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 4】

活性成分 2 が、1 以上、好ましくは 1 つのセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c であり、医薬的に許容可能な賦形剤と組み合わせられていてもよい請求項 1 8 又は 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

セロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c が、医薬的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよいベンラファクシン、デュロキセチン、レボキセチン及びシゾリリチンからなる群より選ばれる請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 6】

活性成分 2 が、1 以上、好ましくは 1 つの β 3 作動薬 2 d であり、医薬的に許容可能な賦形剤と組み合わせられていてもよい請求項 1 8 又は 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

β 3 作動薬 2 d が、医薬的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい AD9677/TAK677、CL 316,243、SB 41 8790、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW 427353、トレカニジン、ゼネカ D7114、SR 59119、ソラベグロン、CL616243、2-[4-(2-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸、BRL37344A 及び CGP-12177A からなる群より選ばれる請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 8】

活性成分 1 及び 2 を 1 つの剤形中に一緒に含む請求項 1 8 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

活性成分 1 及び 2 を、各々、1 つの剤形中に別々に含む請求項 1 8 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

本発明は、尿失禁及び関連疾患の治療又は予防のためのフリバンセリンの使用に関する。更なる実施態様においては、本発明は、1 つの活性成分としてのフリバンセリンを少なくとも 1 つの更なる活性成分と組み合わせて含む、尿失禁及び関連疾患の治療又は予防用医薬組成物に関する。

【背景技術】

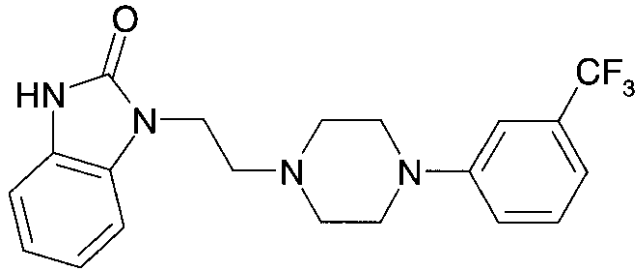
【0 0 0 2】

化合物 1-[2-(4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-2-オン (フリバンセリン) は、その塩酸塩の形態で欧州特許出願 EP-A-526434 に開示されている。化学構造は以下の通りである：

40

【0 0 0 3】

【化 1】

1 x HCl

10

【0004】

フリバンセリンは、5-HT1A及び5-HT2-受容体への親和性を示す。それは、従って、種々の疾患、例えば、うつ病、統合失調症及び不安神経症の治療又は予防に有望な治療薬である。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

今回、実験により、フリバンセリンが、前述の疾患のみならず、尿失禁の治療又は予防のために使用できることが証明された。ある実施態様においては、本発明は、尿失禁の治療又は予防用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1の使用に関する。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本発明に関し、用語“尿失禁”は、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、尿意促迫(urgency)、混合型尿失禁及び過活動膀胱症候群を含む。

尿失禁(Urinary Incontinence, UI)は、他の下部尿路機能障害のように、症状、印、尿力学的観察又は状態で(全体として)判断(describe)され得る。UIの症状は、「あらゆる不随意の尿漏れの病気」(Abrams P, Cardozo Neurourol Urodyn 2002;21:167-178)と定義されている。腹圧性尿失禁(SUI)は、行動又は激しい運動での又はくしゃみ又は咳での無意識の漏れの病状として定義される。それが起こるのは、膀胱圧を越える正の尿道圧勾配が、腹圧における急激な上昇の間に維持され得ないためである。この不十分な尿道閉鎖圧は、骨盤底筋における解剖学的欠陥の結果であり得、尿道の過可動性、外尿道括約筋の内因性欠乏又は双方の組み合わせをもたらす。

30

SUIは、男性よりも女性に一層生じやすい。妊婦においては、出産及び経産(parity)が、最も重要な誘発因子である。男性においては、SUIは、稀であり及び主に、前立腺手術後の結果(sequale)として生じる(Transurethral Prostate Resection for Benign Prostate Hyperplasia or Radical Prostatectomy for Prostate Cancer)。腹圧性尿失禁は、女性にとって最も一般的なタイプのUIであり、女性の78%が、純粹(49%)又は混合(29%)型のいずれかでSUIの症状を表す。

40

【0007】

切迫性尿失禁(UUI)は、尿意促迫が伴う又は先行する無意識の漏れの病状として定義される。尿意促迫は、突然の強制的な排尿願望の病状であり、それは、耐えるのが困難であるかもしれない。

切迫性尿失禁は、過活動膀胱(OAB)症候群に分類される徴候の1つである。ICSの定義によれば、OABは、耐え難い緊急の排尿欲求を特徴とし、それは、切迫性尿失禁と関連し得る又は関連し得ず、通常、頻度が高い尿意(micturition)及び夜間排尿を伴う。病態生理学的に、この病状は、充満期の間の不随意の排尿筋収縮をベースとし、その原因は生来的に神経性又は非神経性(特発性)であり得る。尿意促迫及び切迫性尿失禁は、

50

病気に罹患した者にとって非常に不快であり及び厄介なものであり、それらの生活の質に関するかなりの機能障害及び心理的、専門的、家庭的、身体的及び性的問題をもたらす。

混合型尿失禁は、尿意促迫と関連し及びまた、運動(exertion)、行動(effort)、くしゃみ又は咳と関連する不随意の漏れの病状として定義される。先と同様に、男性より多くの女性が罹患する。

他の実施態様においては、本発明は、過活動膀胱症候群の治療又は予防用薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1の使用に関する。

他の実施態様においては、本発明は、切迫性尿失禁の治療又は予防用薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1の使用に関する。

【0008】

他の実施態様においては、本発明は、尿意促迫の治療又は予防用薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1の使用に関する。

他の実施態様においては、本発明は、腹圧性尿失禁の治療又は予防用薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1の使用に関する。

他の実施態様においては、本発明は、混合型尿失禁の治療又は予防用薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1の使用に関する。

本発明の他の実施態様は、前述の疾患を治療又は予防する方法であって、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1の投与を含む方法に関する。

【0009】

フリバンセリン1は、単剤療法で使用できるのみならず、尿失禁の治療に有効な他の活性成分との組み合わせで使用することができるので、本発明の他の実施態様は、尿失禁の治療に有効な、治療上有効量の1以上、好ましくは1つの活性成分2と組み合わせる1つの活性成分として、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を含む新規医薬組成物に関する。

本発明の組成物は、フリバンセリン1及び1以上の更なる活性成分2を単一配合物中に又は別々の配合物（複数の剤形）中に含んでいてもよい。フリバンセリン1及び1以上、好ましくは1つの活性成分2が、別々の配合物中に存在する場合、これらの別々の配合物は、同時に又は連続して投与することができる。

更なる実施態様においては、本発明は、尿失禁の治療に有効な、治療上有効量の1以上、好ましくは1つの活性成分2と組み合わせる1つの活性成分として、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を含む医薬組成物であって、2が、ムスカリン性受容体拮抗薬2 a、バソプレッシン作動薬2 b、セロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ2 c及びβ₃作動薬2 dからなる群より選ばれる医薬組成物に関する。

【0010】

更なる実施態様においては、本発明は、医薬的に許容可能な賦形剤との組み合わせで、

10

20

30

40

50

医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aと組み合わせる1つの活性成分として、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を含む医薬組成物に関する。好ましいムスカリン性受容体拮抗薬2 aとしては、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピペリン、ソリフェナシン及びトロスピウムが挙げられる。

更なる実施態様においては、本発明は、医薬的に許容可能な賦形剤との組み合わせで、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのバソプレッシン作動薬2 bと組み合わせる1つの活性成分として、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を含む医薬組成物に関する。好ましいバソプレッシン作動薬2 bは、デスモプレッシンである。

10

【0011】

更なる実施態様においては、本発明は、医薬的に許容可能な賦形剤との組み合わせで、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ2 cと組み合わせる1つの活性成分として、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を含む医薬組成物に関する。好ましいセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ2 cとしては、ベンラファクシン、デュロキセチン、レボキセチン及びシゾリリチン(Cizoliritine)が挙げられる。

20

更なる実施態様においては、本発明は、医薬的に許容可能な賦形剤との組み合わせで、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのβ3作動薬2 dと組み合わせる1つの活性成分として、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を含む医薬組成物に関する。好ましいβ3作動薬としては、AD9677/TAK677、CL 316,243、SB 418790、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177 A、BTA-243、GW 427353、トレカニジン(Trecanidine)、ゼネカ D7114、SR 59119、ソラベグロン、CL616243、2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸、BRL37344A及びCGP-12177Aが挙げられる。

30

【0012】

フリバンセリン1は、医薬的に許容可能な酸付加塩の形態で使用してもよい。適切な酸付加塩としては、例えば、コハク酸、臭化水素酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、乳酸、リン酸、塩酸、硫酸、酒石酸及びクエン酸より選ばれる酸のものが挙げられる。上記酸付加塩の混合物もまた使用することができる。上記酸付加塩のうち、塩酸塩及び臭化水素酸塩、特に塩酸塩が好ましい。フリバンセリンを遊離塩基の形態で使用する場合、それは、WO 03/014079に開示されたフリバンセリン多形体Aの形態で使用するのが好ましい。

40

本発明の教示内で1と組み合わせるのに適し及び先に記載した活性成分2は、また、医薬的に許容可能な酸と酸付加塩を形成し得る。典型的な塩としては、以下のものが挙げられる：アセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、重炭酸塩、重硫酸塩、酸性酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩

50

、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルゼン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトアート、ヨウ化物、イソチオネート、乳酸塩、ラクトビオン酸、ラウレート、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボネート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/二リン酸塩、ポリガラクトネート、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシレート、トリエチオダイド及び吉草酸塩。

10

【0013】

更に、化合物2が酸性基を有する場合、それらの適切な医薬的に許容可能な塩としては、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩；及び適切な有機配位子で形成された塩、例えば、第4級アンモニウム塩を挙げることができる。

化合物2は、不斉中心を有していてもよく及びラセメート、ラセミ混合物として及び個々のジアステレオマー又はエナンチオマーとして存在していてもよく、全ての異性体が本発明に包含される。従って、化合物がキラルである場合には、実質的に他のものを含まない別々のエナンチオマーが、本発明の範囲内に包含される。更に、2つのエナンチオマーの混合物の全てが包含される。また、本発明の化合物の多形体及び水和物が、本発明の範囲内に包含される。

20

化合物1及び2のプロドラッグが本発明の範囲内に包含される。一般に、そのようなプロドラッグは、本発明の化合物の官能性誘導体であり、それは、容易に、インビボで、所望の化合物へ転化可能である。

用語“治療上有効量”は、研究者又は臨床医により求められる、組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を導くであろう、薬剤又は医薬品の量を意味する。

本件明細書において使用される用語“組成物”は、特定の成分を特定の量で含む生成物、及び直接的に又は間接的に、特定の成分の特定の量での組み合わせより生じる生成物を包含することを意図するものである。

【0014】

30

本発明によれば、フリバンセリン1は、単剤療法で又は併用療法で成分2と一緒に投与することができる。フリバンセリン1を成分2と組み合わせて投与する場合、1及び2は、別々に又は1つの医薬組成物において一緒に投与することができる。本発明の組み合わせの一方の成分の投与は、組み合わせの他方の成分の投与前、投与と同時に又は投与後に行うことができる。

フリバンセリン1又は1及び2の組み合わせの成分は、経口的、非経口的（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内又は皮下注射、又はインプラント）、口腔的、経鼻的、腔内的、直腸的、舌下的又は局所的な（例えば、点眼）投与ルートで投与することができ及び単独で又は各投与ルートに適する従来の非毒性の医薬的に許容可能なキャリア、アジュバント及びビヒクルを含む適切な投薬ユニット配合物において一緒に配合することができる。

40

本発明の1又は1及び2の投与について、医薬組成物、投薬形態、パーツキット(kit of parts)は、好都合には、投薬単位形中に存在していてもよく及び薬剤分野においてよく知られる方法により製造することができる。全ての方法が、活性成分を、1以上の副成分で構成されるキャリアと関連させる工程を含む。一般に、医薬組成物、投薬形態、パーツキットは、均一に及び密接に、活性成分を、液体キャリア又は微粉化固体キャリア又はその双方と関連させ、及び次いで、必要なら、製品を所望の投薬形態に成形することにより製造する。医薬組成物においては、活性成分は、所望の薬理効果をもたらすのに十分な量で含ませる。

【0015】

1及び／又は2を別々に又は一緒に含み、経口投与に適する医薬配合物、組成物、投薬

50

体又はパーツキットは、不連続単位、例えば、ハード又はソフトカプセル、錠剤、トローチ又はロゼンジの形態（各々、所定量の活性成分を含む）；分散性粉末又は顆粒の形態；水性液体又は非水性液体の懸濁液又は溶液の形態；シロップ又はエリキシルの形態；又は水中油型乳剤又は油中水乳剤の形態にあってもよい。

経口的使用が意図される投薬体は、医薬配合物及びそのような組成物の製造について当該技術分野で知られる方法に従って製造することができる。

使用する賦形剤は、例えば、以下のものであってもよい：（a）不活性希釈剤、例えば、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、 α 化デンプン、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；（b）造粒剤及び崩壊剤、例えば、ポビドン、コポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コーンスターチ、アルギン酸、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロース又はポラクリリンカリウム；（c）結合剤、例えば、微結晶性セルロース又はアカシア；及び（d）潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸又はタルク。

【0016】

いくつかのケースにおいては、経口的に使用するための配合物は、ハードゼラチン又はHPMCカプセルの形態にあってもよく、その中において、活性成分1及び／又は2は、別々に又は一緒に、不活性固体希釈剤、例えば、 α 化デンプン、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合されており、又はペレット配合物を介して分散されている。それらは、また、ソフトゼラチンカプセルの形態にあってもよく、その中において、活性成分は、水又は油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、中鎖脂肪酸トリグリセリド又はオリーブ油と混合されている。

錠剤、カプセル又はペレットは、被覆していないものであってもよく又はそれらは、既知の技術により被覆して、消化管における崩壊及び吸収を遅延させ及びそれにより、遅延作用又は長期間にわたる持続作用を有するものであってもよい。例えば、遅延材料、例えば、セルロースアセテートフタレート又はヒドロキシプロピルセルロースアセテートスクシネート又は持続放出材料、例えば、エチルセルロース又はアンモニオメタクリレートコポリマー（タイプB）を使用することができる。

被覆錠の製造は、従って、錠剤と同様にして製造したコアを、錠剤の被覆に通常使用する物質、例えば、コリドン又はセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することにより行うことができる。遅延放出を達成し及び不適合性を防止するために、コアは、また、複数の層からなっている。同様に、錠剤の被覆は、複数の層からなっている、錠剤について上述した賦形剤を用いて、遅延放出を達成したものであってもよい。

【0017】

経口投与のための液体投薬体は、当該技術分野において一般的に使用する不活性希釈剤、例えば、水を含む、医薬的に許容可能な乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを含む。そのような不活性希釈剤の他に、組成物は、また、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、及び甘味剤、香料添加剤、芳香剤及び保存剤を含んでいてもよい。

水性懸濁液は、通常、活性材料1及び／又は2を、水性懸濁液の製造に適する賦形剤と混合して一緒に又は別々に含む。そのような賦形剤は、（a）懸濁化剤、例えば、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカント・ゴム及びアカシア・ゴム(gum acacia)；（b）分散剤又は湿潤剤であってもよく、（b）は、（b. 1）天然フォスファチド、例えば、レシチン、（b. 2）アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、（b. 3）エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、（b. 4）エチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又は（b. 5）エチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物から

誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。

【0018】

水性懸濁液は、また、1以上の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピル；1以上の着色剤；1以上の香料添加剤；及び1以上の甘味剤、例えば、スクロース又はサッカリンを含んでいてもよい。

油状懸濁液は、活性成分1及び／又は2を、別々に又は一緒に、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油又はココナッツオイルにおいて、又は鉱油、例えば、流動パラフィンにおいて懸濁することにより配合することができる。油状懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜ろう、固形パラフィン又はセチルアルコールを含んでいてもよい。甘味剤及び香料添加剤を添加して、味の良い経口剤を得ることができる。これらの組成物は、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸の添加により製造することができる。

分散性粉末及び顆粒は、水性懸濁液の製造に適している。それらは、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1以上の防腐剤との混合で、一緒に又は別々に、活性成分1及び／又は2を提供する。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤の典型例は、すでに上述したものである。追加の賦形剤、例えば、上述した甘味剤、香料添加剤及び着色剤がまた存在していてもよい。

本発明の医薬配合物、組成物、投薬体又はパーツキットは、また、水中油型乳剤の形態にあってもよい。油性相は、植物油、例えば、オリーブ油又はラッカセイ油、又は鉱油、例えば、流動パラフィン又はそれらの混合物であってもよい。

【0019】

適切な乳化剤は、以下のものであってもよい：(a)天然ゴム、例えば、アカシア・ゴム及びトラガカント・ゴム、(b)天然フォスファチド、例えば、大豆及びレシチン、(c)脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導されるエステル又は部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、(d)前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート。乳濁液は、また、甘味剤及び香料添加剤を含んでいてもよい。

シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースを用いて配合してもよい。そのような配合物は、また、防腐剤及び香料添加剤及び着色剤を含んでいてもよい。

1及び／又は2を別々に又は一緒に含む医薬配合物、組成物、投薬体又はパーツキットは、無菌注射水性又は油性懸濁液又は溶液の形態にあってもよい。懸濁液は、上述した適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて、既知の方法に従って配合することができる。無菌注射用製剤は、また、例えば、1，3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶剤中の無菌注射溶液又は懸濁液であってもよい。使用可能なビヒクル及び溶剤のうち許容可能なものは、水、リンガー溶液及び生理食塩液である。また、無菌固定油を、従来どおりに、溶剤又は懸濁化剤として使用する。この目的のために、合成モノー又はジグリセリドを含むブランド(bland)固定油を使用してもよい。また、脂肪酸、例えば、オレイン酸には、注射製剤の製造における使用が見いだされた。

【0020】

非経口的投与のための、1及び／又は2を、別々に又は一緒に含む本発明の製剤としては、無菌水性又は非水性溶液、懸濁液又は乳濁液が挙げられる。

非水性溶剤又はビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えば、オリーブ油及びコーンオイル、ゼラチン、及び注射可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチルである。そのような投薬体は、また、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤を含んでいてもよい。それらは、例えば、バクテリア保持フィルターでのろ過により、滅菌剤を組成物に導入することにより、組成物を放射線照射することにより、又は組成物を加熱することにより滅菌することができる。それらは、また、使用直前に滅菌水又は数種の他の滅菌注射剤に戻され得る滅菌固体組成物の形態で製造することができる。本発明の組み合わせは、また、直腸投与用座薬の形態で投与す

ることができる。この組成物は、薬剤を、常温では固体であるが直腸温では液体である適切な非刺激(non-irritating)賦形剤と混合することにより製造することができ及び従って、直腸で溶解して薬剤を放出するであろう。そのような材料は、ココアバター、固い脂肪及びポリエチレングリコールである。口腔、経鼻又は舌下投与用組成物は、また、当該技術分野においてよく知られる標準的賦形剤を用いて製造する。

局所適用のためには、1 及び／又は 2 を、別々に又は一緒に含む本発明の配合物、組成物、投薬体又はパーツキットは、液体又は半液体製剤、例えば、塗布薬、ローション、医薬服用体(application)；水中油型又は油中水型乳剤、例えば、クリーム、軟膏、ゼリー又は練り歯磨きを含むペースト；又は溶液又は懸濁液、例えば、液滴などにおいて配合することができる。

10

【0021】

本発明の組成物中の活性成分の投薬量は変動し得る。しかしながら、単剤療法で投与するためのフリバンセリン 1 又は併用療法で投与するための活性成分 1 及び 2 の量が、適切な投薬体を得られるものである必要がある。選択した投薬量及び投薬体は、所望の治療効果、投与ルート及び治療期間に依存する。組み合わせにおける投与量範囲は、それぞれ、化合物を単独で使用した場合に所望の治療効果をもたらすのに必要とされる臨床的に有効な範囲の約 10 分の 1 から 1 倍である。

遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン 1 の薬効が、障害(disturbance)が先天的なものか又は後天的なものかにかかわらず、そして病因学的原因（有機一双方、身体的及び薬剤誘導、心因、有機一双方、身体的及び薬剤誘導及び心因の組み合わせ、又は未知）とは無関係に観察され得る。

20

本発明では、フリバンセリン 1 は、好ましくは、単一投薬あたり、5~200mgのフリバンセリン 1 が施されるような量で投与する。フリバンセリン 1 の量は、好ましくは 10~150mg、特に好ましくは 20~100mg の範囲にある。適切な投薬体は、例えば、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95又は100mgのフリバンセリン 1 を含んでいてもよい。前述の値は、遊離塩基形態のフリバンセリン 1 をベースとするものである。フリバンセリン 1 が、その酸付加塩の 1 つの形態で施される場合には、対応する値は、前述の値から容易に計算可能である。

【0022】

30

本発明では、ムスカリン性受容体拮抗薬 2 a を、好ましくは、1日あたり0.01~200mgが施される量で投与する。ムスカリン性受容体拮抗薬 2 a の量は、好ましくは0.5~100mg、特に好ましくは1~50mgの範囲にある。適切な投薬体は、例えば、0.01、0.05、0.5、1、2、5、10、20、25、50、100又は200mgのムスカリン性受容体拮抗薬 2 a を含んでいてもよい。有利には、本発明の化合物 2 a は、1日あたりの量を1回で投与してもよく、又は1日あたりの全投薬量を、1日あたりに2回、3回又は4回の分割量で投与してもよい。

本発明では、バソプレッシン作動薬 2 b は、好ましくは1日あたり0.01~100mgが施される量で投与する。バソプレッシン作動薬 2 b の量は、好ましくは0.5~100mg、特に好ましくは1~50mgの範囲にある。適切な投薬体は、例えば、0.01、0.05、0.5、1、2、5、10、20、25、50又は100mgのバソプレッシン作動薬 2 b を含んでいてもよい。有利には、本発明の化合物 2 b は、1日あたりの量を1回で投与してもよく、又は1日あたりの全投薬量を、1日あたりに2回、3回又は4回の分割量で投与してもよい。

40

本発明では、セロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c は、好ましくは、1日あたり0.1~200mgが施される量で投与する。セロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c の量は、好ましくは0.5~150mg、特に好ましくは1~100mgの範囲にある。適切な投薬体は、例えば、0.1、0.5、1、2、5、10、20、25、50、100又は200mgのセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c を含んでいてもよい。有利には、本発明の化合物 2 c は、1日あたりの量を1回で投与してもよく、又は1日あたりの全投薬量を、1日あたりに2回、3回又は4回の分割量で投与してもよい。

【0023】

50

本発明では、 β 3 作動薬 2 d は、好ましくは、1 日あたり 0.01~1000mg が施される量で投与する。 β 3 作動薬 2 d の量は、好ましくは 0.1~500mg、特に好ましくは 1~200mg の範囲にある。適切な投薬体は、例えば、0.1、0.5、1、2、5、10、20、25、50、100 又は 200mg の β 3 作動薬を含んでいてもよい。有利には、本発明の化合物 2 d は、1 日あたりの量を 1 回で投与してもよく、又は 1 日あたりの全投薬量を、1 日あたりに 2 回、3 回又は 4 回の分割量で投与してもよい。

他の実施態様においては、本発明は、尿失禁の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン 1 を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1 以上、好ましくは 1 つの活性成分 2 と組み合わせて、1 つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

10

他の実施態様においては、本発明は、過活動膀胱症候群の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン 1 を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1 以上、好ましくは 1 つの活性成分 2 と組み合わせて、1 つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

20

【0024】

他の実施態様においては、本発明は、切迫性尿失禁の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン 1 を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1 以上、好ましくは 1 つの活性成分 2 と組み合わせて、1 つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

他の実施態様においては、本発明は、尿意促迫の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン 1 を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1 以上、好ましくは 1 つの活性成分 2 と組み合わせて、1 つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

30

【0025】

他の実施態様においては、本発明は、腹圧性尿失禁の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン 1 を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1 以上、好ましくは 1 つの活性成分 2 と組み合わせて、1 つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

40

他の実施態様においては、本発明は、混合型尿失禁の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン 1 を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1 以上、好ましくは 1 つの活性成分 2 と組み合わせて、1 つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

50

【0026】

本発明の他の実施態様は、上記疾患の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1以上、好ましくは1つの活性成分2との組み合わせの使用に関する。

本発明の他の実施態様は、上記疾患の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1以上、好ましくは1つの活性成分2との組み合わせでの使用に関する。

他の実施態様においては、本発明は、尿失禁、過活動膀胱症候群、切迫性尿失禁、尿意促迫、腹圧性尿失禁及び混合型尿失禁からなる群より選ばれる上述の疾患の1つを治療又は予防する方法であって、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aと組み合わせて、1つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。好ましいムスカリン性受容体拮抗薬2 aとしては、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピペリン、ソリフェナシン及びトロスピウムが挙げられる。

【0027】

本発明の他の実施態様は、上述した疾患の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1以上、好ましくは1つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aとの組み合わせの使用に関する。好ましいムスカリン性受容体拮抗薬2 aとしては、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピペリン、ソリフェナシン及びトロスピウムが挙げられる。

本発明の他の実施態様は、上述した疾患の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1以上、好ましくは1つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aとの組み合わせでの使用に関する。好ましいムスカリン性受容体拮抗薬2 aとしては、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピペリン、ソリフェナシン及びトロスピウムが挙げられる。

【0028】

他の実施態様においては、本発明は、尿失禁、過活動膀胱症候群、切迫性尿失禁、尿意促迫、腹圧性尿失禁及び混合型尿失禁からなる群より選ばれる上述の疾患の1つを治療又は予防する方法であって、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのバソプレッシン作動薬2 bと組み合わせて、1つの医薬組成物内において一緒に又は

別々に投与することを含む方法に関する。好ましいバソプレッシン作動薬 2 b は、デスモプレッシンである。

本発明の他の実施態様は、上述した疾患の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン 1 と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1 以上、好ましくは 1 つのバソプレッシン作動薬 2 b との組み合わせの使用に関する。好ましいバソプレッシン作動薬 2 b は、デスモプレッシンである。

【0029】

本発明の他の実施態様は、上述した疾患の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又はそれらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン 1 の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1 以上、好ましくは 1 つのバソプレッシン作動薬 2 b との組み合わせでの使用に関する。好ましいバソプレッシン作動薬 2 b は、デスモプレッシンである。

他の実施態様においては、本発明は、尿失禁、過活動膀胱症候群、切迫性尿失禁、尿意促迫、腹圧性尿失禁及び混合型尿失禁からなる群より選ばれる上述の疾患の 1 つを治療又は予防する方法であって、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン 1 を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1 以上、好ましくは 1 つのセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c と組み合わせて、1 つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。好ましいセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c としては、ベンラファクシン、デュロキセチン、レボキセチン及びシゾリリチンが挙げられる。

【0030】

本発明の他の実施態様は、上述の疾患の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン 1 と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1 以上、好ましくは 1 つのセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c との組み合わせの使用に関する。好ましいセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c としては、ベンラファクシン、デュロキセチン、レボキセチン及びシゾリリチンが挙げられる。

本発明の他の実施態様は、上述の疾患の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン 1 の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1 以上、好ましくは 1 つのセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c との組み合わせの使用に関する。好ましいセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ 2 c としては、ベンラファクシン、デュロキセチン、レボキセチン及びシゾリリチンが挙げられる。

【0031】

他の実施態様においては、本発明は、尿失禁、過活動膀胱症候群、切迫性尿失禁、尿意促迫、腹圧性尿失禁及び混合型尿失禁からなる群より選ばれる上述の疾患の 1 つを治療又は予防する方法であって、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量

10

20

30

40

50

のフリバンセリン1を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのβ3作動薬2 dと組み合わせて、1つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。好ましいβ3作動薬2 dとしては、AD9677/TAK677、CL 316,243、SB 418790、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW 427353、トレカニジン、ゼネカ D7114、SR 59119、ソラベグロン、CL616243、2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸、BRL37344A及びCGP-12177Aが挙げられる。

本発明の他の実施態様は、上述の疾患の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1以上、好ましくは1つのβ3作動薬2 dとの組み合わせの使用に関する。好ましいβ3作動薬2 dとしては、AD9677/TAK677、CL 316,243、SB 418790、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW 427353、トレカニジン、ゼネカ D7114、SR 59119、ソラベグロン、CL616243、2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸、BRL37344A及びCGP-12177Aが挙げられる。

【0032】

本発明の他の実施態様は、上述の疾患の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、1以上、好ましくは1つのβ3作動薬2 dとの組み合わせの使用に関する。好ましいβ3作動薬2 dとしては、AD9677/TAK677、CL 316,243、SB 418790、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW 427353、トレカニジン、ゼネカ D7114、SR 59119、ソラベグロン、CL616243、2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸、BRL37344A及びCGP-12177Aが挙げられる。

好ましい実施態様においては、本発明は、過活動膀胱症候群の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピベリン、ソリフェナシン及びトロスピウムからなる群より選ばれる、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aと組み合わせて、1つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

【0033】

本発明の他の実施態様は、過活動膀胱症候群の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピベリン、ソリフェナシン及びトロスピウムからなる群より選ばれる、1以上、好ましくは1つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aとの組み合わせの使用に関する。

本発明の他の実施態様は、過活動膀胱症候群の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピペリン、ソリフェナシン及びトロスピウムからなる群より選ばれる、1以上、好ましくは1つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aとの組み合わせでの使用に関する。

【0034】

好ましい実施態様においては、本発明は、切迫性尿失禁の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピペリン、ソリフェナシン及びトロスピウムからなる群より選ばれる、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aと組み合わせて、1つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

本発明の他の実施態様は、切迫性尿失禁の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピペリン、ソリフェナシン及びトロスピウムからなる群より選ばれる、1以上、好ましくは1つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aとの組み合わせの使用に関する。

【0035】

本発明の他の実施態様は、切迫性尿失禁の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、トルテロジン、オキシブチニン、ダリフェナシン、プロピペリン、ソリフェナシン及びトロスピウムからなる群より選ばれる、1以上、好ましくは1つのムスカリン性受容体拮抗薬2 aとの組み合わせでの使用に関する。

好ましい実施態様においては、本発明は、過活動膀胱症候群の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量のバソプレッシン作動薬2 bデスモプレシンと組み合わせて、1つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

【0036】

本発明の他の実施態様は、過活動膀胱症候群の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよいバソプレッシン作動薬2 bデスモプレシンとの組み合わせの使用に関する。

本発明の他の実施態様は、過活動膀胱症候群の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよいバソプレッシン作動薬2 bデスモプレッシンとの組み合わせでの使用に関する。

好ましい実施態様においては、本発明は、切迫性尿失禁の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、治療上有効量のバソプレッシン作動薬2 bデスモプレッシンと組み合わせて、1つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

10

【0037】

本発明の他の実施態様は、切迫性尿失禁の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよいバソプレッシン作動薬2 bデスモプレッシンとの組み合わせの使用に関する。

20

本発明の他の実施態様は、切迫性尿失禁の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよいバソプレッシン作動薬2 bデスモプレッシンとの組み合わせでの使用に関する。

【0038】

好ましい実施態様においては、本発明は、腹圧性尿失禁の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、ベンラファクシン、デュロキセチン、レボキセチン及びシゾリリチンからなる群より選ばれる、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ2 cと組み合わせて、1つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

30

本発明の他の実施態様は、腹圧性尿失禁の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、ベンラファクシン、デュロキセチン、レボキセチン及びシゾリリチンからなる群より選ばれる、1以上、好ましくは1つのセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ2 cとの組み合わせの使用に関する。

40

【0039】

本発明の他の実施態様は、腹圧性尿失禁の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体

50

、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、ベンラファクシン、デュロキセチン、レボキセチン及びシゾリリチンからなる群より選ばれる、1以上、好ましくは1つのセロトニン／ノルアドレナリンモジュレータ2 cとの組み合わせでの使用に関する。

好ましい実施態様においては、本発明は、過活動膀胱症候群の治療又は予防方法であって、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよい、治療上有効量のフリバンセリン1を、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、AD9677/TAK677、CL 316,243、SB 418790、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW 427353、トレカニジン、ゼネカ D7114、SR 59119、ソラベグロン、CL616243、2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸、BRL37344A及びCGP-12177Aからなる群より選ばれる、治療上有効量の、1以上、好ましくは1つのβ3作動薬2 dと組み合わせて、1つの医薬組成物内において一緒に又は別々に投与することを含む方法に関する。

【0040】

本発明の他の実施態様は、過活動膀胱症候群の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1と、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、AD9677/TAK677、CL 316,243、SB 418790、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW 427353、トレカニジン、ゼネカ D7114、SR 59119、ソラベグロン、CL616243、2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸、BRL37344A及びCGP-12177Aからなる群より選ばれる、1以上、好ましくは1つのβ3作動薬2 dとの組み合わせの使用に関する。

本発明の他の実施態様は、過活動膀胱症候群の治療用薬剤を製造するための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩の形態にあってもよく及び／又は、それらの水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよいフリバンセリン1の、医薬的に許容可能な塩の形態にあってもよく、水和物及び／又は溶媒和物の形態にあってもよく、及び、個々の光学異性体、それらの個々のエナンチオマー又はラセメートの混合物の形態にあってもよい、AD9677/TAK677、CL 316,243、SB 418790、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW 427353、トレカニジン、ゼネカ D7114、SR 59119、ソラベグロン、CL616243、2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸、BRL37344A及びCGP-12177Aからなる群より選ばれる、1以上、好ましくは1つのβ3作動薬2 dとの組み合わせでの使用に関する。

【実施例】

【0041】

以下の実施例により本発明について説明する。以下の実施例は本発明の範囲を制限するものではない：

医薬組成物の例

A)	錠剤	錠剤あたり
	フリバンセリン	100mg
	ラクトース	240mg
	コーンスターチ	340mg
	ポリビニルピロリドン	45mg
	ステアリン酸マグネシウム	15mg
		740mg

微粉化活性物質、ラクトース及びいくらかのコーンスターチを一緒に混合した。混合物を、篩にかけ、次いで、水中ポリビニルピロリドン溶液で湿潤化し、混練し、湿式粒状化し、乾燥した。粒状物、残りのコーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを篩にかけ、一緒に混合した。混合物を圧縮して、適切な形状及びサイズの錠剤を得た。

【0042】

B)	錠剤	錠剤あたり
	フリバンセリン	80mg
	コーンスターチ	190mg
	ラクトース	55mg
	微結晶性セルロース	35mg
	ポリビニルピロリドン	15mg
	カルボキシメチルナトリウム 澱粉	23mg
	ステアリン酸マグネシウム	2mg
		400mg

10

微粉化活性物質、いくらかのコーンスターチ、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、混合物を篩にかけ、残りのコーンスターチ及び水で処理して粒状物を得、それを乾燥し、篩にかけた。カルボキシメチルナトリウム澱粉及びステアリン酸マグネシウムを添加、混合し、混合物を圧縮して適切なサイズの錠剤を形成した。

【0043】

C)	被覆錠	被覆錠あたり
	フリバンセリン	5mg
	コーンスターチ	41.5mg
	ラクトース	30mg
	ポリビニルピロリドン	3mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
		80mg

30

活性物質、コーンスターチ、ラクトース及びポリビニルピロリドン十分に混合し、水で湿潤化させた。湿潤化塊をメッシュサイズ1mmのスクリーンに通し、約45℃で乾燥し、次いで、粒状物を同一の篩に通した。ステアリン酸マグネシウムを混合した後、直径6mmの凸状錠剤コアを錠剤製造機において圧縮した。そのようにして製造した錠剤コアを、既知の手段で、本質的に糖及びタルクからなる被膜で被覆した。最終被覆錠をワックスでつや出した。

【0044】

D)	カプセル	カプセルあたり
	フリバンセリン	150mg
	コーンスターチ	268.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
		420mg

40

活性物質及びコーンスターチを混合し、水で湿潤化させた。湿潤化塊を篩にかけ、乾燥した。乾燥粒状物を篩にかけ、ステアリン酸マグネシウムと混合した。最終混合物をサイズ1のハードゼラチンカプセルに入れた。

【0045】

E)	アンプル溶液	
	フリバンセリン	50mg
	塩化ナトリウム	50mg
	注射用蒸留水	5ml

活性物質を、それ自身のpH又は、pH 5.5～6.5で水に溶解し、塩化ナトリウムを添加してそれを等張にした。得られた溶液を、無菌下でろ過し、ろ液を無菌状態でアンプルに移し、次いで、それを滅菌し、熔封した。

【0046】

F)	座薬	
	フリバンセリン	50mg
	固形脂肪	1650mg
		1700mg

固い脂肪を溶融させた。40℃で、粒状化活性物質を均質に分散させた。それを38℃に冷却し、僅かに冷却した座薬金型に注入した。

【0047】

G) フィルム被覆錠：フリバンセリンと2aの組み合わせ
コア

成分	mg／錠剤
フリバンセリン	50.000
トルテロジン	70.225
無水第二リン酸カルシウム	100.000
微結晶性セルロース	203.090
HPMC(メトセルE5)	6.615
クロスカルメロースナトリウム	8.820
ステアリン酸マグネシウム	2.250

【0048】

コーティング

成分	mg／錠剤
HPMC(メトセルE5)	4.320
ポリエチレングリコール6000	1.260
二酸化チタン	1.800
タルク	1.542
弁柄	0.078

全フィルム被覆錠	450.000
----------	---------

【0049】

H) フィルム被覆錠：フリバンセリンと2bの組み合わせ
コア

10

20

30

40

成分	m g / 錠剤
フリバンセリン	50.000
デスモプレシン	10.000
ラクトースー水和物	133.750
微結晶性セルロース	40.000
ヒドロキシプロピルセルロース	2.500
コーンスターチ	12.500
ステアリン酸マグネシウム	1.250

【0050】

コーティング

成分	m g / 錠剤
HPMC (例えば、ファーマコート606)	2.400
ポリエチレングリコール6000	0.700
二酸化チタン	1.000
タルク	0.857
鉄黄	0.043

全フィルム被覆錠	255.000
----------	---------

【0051】

I) フィルム被覆二層錠剤：フリバンセリンと2cの組み合わせ

コア

成分	m g / 錠剤
フリバンセリン	50.000
デュロキシセチン	24.000
ラクトースー水和物	143.490
微結晶性セルロース	47.810
HPMC (例えばファーマコート606)	2.500
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.000
マンニトール	60.000
コーンスターチ	36.500
ポビドン	1.000
コロイド状二酸化ケイ素	1.000
ステアリン酸マグネシウム	1.700

【0052】

コーティング

成分	m g / 錠剤
HPMC (例えば、メトセルE5)	3.360
ポリエチレングリコール6000	0.980
二酸化チタン	1.400
タルク	1.200
弁柄	0.060

10

20

30

40

50

全フィルム被覆二層錠剤	380.000
-------------	---------

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/056400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/496 A61P13/10 A61P13/00

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 A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/125041 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PYKE) 23 November 2006 (2006-11-23) the whole document	1-29
A	EP 0 526 434 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA [IT]) 3 February 1993 (1993-02-03) cited in the application the whole document	1-29
X	WO 2005/102342 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; BOEHR) 3 November 2005 (2005-11-03) page 8, line 18 - line 23 page 9, line 1 page 22, paragraph 1 ----- -/--	18-20, 22, 24, 26, 28, 29



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 document 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 another 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

I 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

24 August 2007

Date of mailing of the international search report

31/08/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Economou, Dimitrios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/056400

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/245539 A1 (MENDLA KLAUS [DE] ET AL) 3 November 2005 (2005-11-03) examples 1-4 claims 12,15,16,33,34	18-20, 22,24, 26,28,29
X	US 2005/065158 A1 (NAYLOR ALASDAIR MARK [GB] ET AL) 24 March 2005 (2005-03-24) claims 9-12	18-20, 22,24, 26,28,29
P,X	WO 2006/096434 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PYKE) 14 September 2006 (2006-09-14) the whole document page 2, paragraphs 4,5 page 3 page 4 page 6 - page 10 page 11, paragraph 2 page 15, last paragraph - page 16, paragraph 1 claims 1-15; examples 1-4	18-20, 22, 24-26, 28,29
P,X	WO 2006/096435 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PYKE) 14 September 2006 (2006-09-14) the whole document page 2, last paragraph page 3 - page 11, paragraph 1 page 13, last paragraph - page 14, paragraph 2 examples 1-4 claims 1-11	18-20, 22, 24-26, 28,29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/056400

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006125041	A	23-11-2006	NONE	
EP 0526434	A1	03-02-1993	AT 191910 T	15-05-2000
			AU 665366 B2	04-01-1996
			AU 2427592 A	02-03-1993
			CA 2114542 A1	18-02-1993
			CZ 9400170 A3	18-05-1994
			DE 69230926 D1	25-05-2000
			DE 69230926 T2	05-10-2000
			DK 526434 T3	17-07-2000
			EE 3070 B1	16-02-1998
			ES 2144412 T3	16-06-2000
			FI 940420 A	28-01-1994
			GR 3033947 T3	30-11-2000
			HK 1010725 A1	12-01-2001
			HU 70195 A2	28-09-1995
			HU 9500292 A3	28-09-1995
			IE 922464 A1	10-02-1993
			IL 102665 A	31-10-1996
			WO 9303016 A1	18-02-1993
			IT 1251144 B	04-05-1995
			JP 6509575 T	27-10-1994
			MX 9204139 A1	01-01-1993
			NO 940306 A	14-03-1994
			NZ 243777 A	27-04-1995
			PH 30998 A	23-12-1997
			PL 302163 A1	11-07-1994
			PT 526434 T	31-08-2000
			RU 2096411 C1	20-11-1997
			SG 52407 A1	28-09-1998
			SK 10194 A3	07-12-1994
			ZA 9205682 A	31-01-1994
WO 2005102342	A	03-11-2005	AR 048705 A1	17-05-2006
			AU 2005235422 A1	03-11-2005
			CA 2563743 A1	03-11-2005
			EP 1740181 A1	10-01-2007
			KR 20070014184 A	31-01-2007
US 2005245539	A1	03-11-2005	NONE	
US 2005065158	A1	24-03-2005	NONE	
WO 2006096434	A	14-09-2006	NONE	
WO 2006096435	A	14-09-2006	NONE	

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 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
		A 6 1 P 43/00	1 1 4	
		A 6 1 P 43/00	1 2 1	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72)発明者 カストロ ラミロ

スペイン エー08860 バルセロナ カステルデフェルス カレ アラカント 4 バホ 1

(72)発明者 チェチ アンジェロ

ドイツ連邦共和国 88441 ミッテルビベラッハ オーベレ シューグレシュトラッセ 20

Fターム(参考) 4C084 AA19 NA14 ZA811 ZC411 ZC421 ZC751

4C086 AA01 BC50 GA07 GA12 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA81 ZC41

ZC42 ZC75