

(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2008-509914
(P2008-509914A)

(43) 公表日 平成20年4月3日(2008.4.3)

(51) Int.Cl.

A61K 31/515 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/515
A 61 P 25/08
A 61 K 9/20
A 61 K 9/48
A 61 K 9/14

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-525753 (P2007-525753)
(86) (22) 出願日 平成17年8月10日 (2005.8.10)
(85) 翻訳文提出日 平成19年4月13日 (2007.4.13)
(86) 国際出願番号 PCT/US2005/028380
(87) 国際公開番号 WO2006/026095
(87) 国際公開日 平成18年3月9日 (2006.3.9)
(31) 優先権主張番号 60/600,327
(32) 優先日 平成16年8月10日 (2004.8.10)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 503263171
タロー・ファーマシューティカル・インダ
ストリーズ・リミテッド
イスラエル・ハイファ・ベイ・26110
・ピオーボックス・10347・ハキト
ー・ストリート・14
(74) 代理人 100082005
弁理士 熊倉 賢男
(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】 5, 5-ジフェニルバルビツル酸の改良されたバイオアベイラビリティ及び高められた脳送達のための組成物及び方法

(57) 【要約】

本発明は、神経病の状態の治療を必要とする哺乳動物の中枢神経系にバルビツル酸誘導体を送達する組成物及び方法に関する。特に本発明は、5,5-ジフェニルバルビツル酸のバイオアベイラビリティ及びその脳送達を向上させるために、5,5-ジフェニルバルビツル酸のナトリウム塩の経口剤形を投与する方法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

抗痙攣薬の治療を必要とする哺乳動物において5,5-ジフェニルバルビツル酸のバイオアベイラビリティを向上させる方法であって、単離された5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を含む経口剤形を哺乳動物に投与する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記単離5,5-ジフェニルバルビツル酸塩が、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウム、5,5-ジフェニルバルビツル酸カリウム又は5,5-ジフェニルバルビツル酸リチウムである請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記単離された5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩が、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムである請求項1記載の方法。

【請求項 4】

前記単離5,5-ジフェニルバルビツル酸塩が、実質的に純粋である請求項1記載の方法。

【請求項 5】

前記単離5,5-ジフェニルバルビツル酸塩の純度が、少なくとも約90%である請求項1記載の方法。

【請求項 6】

少なくとも800μg・時間/mLの5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を提供する請求項1記載の方法。

【請求項 7】

少なくとも1,200μg・時間/mLの5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を提供する請求項1記載の方法。

【請求項 8】

少なくとも1,500μg・時間/mLの5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を提供する請求項1記載の方法。

【請求項 9】

少なくとも50μg/mLの5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}を提供する請求項1記載の方法。

【請求項 10】

少なくとも75μg/mLの5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}を提供する請求項1記載の方法。

【請求項 11】

少なくとも100μg/mLの5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}を提供する請求項1記載の方法。

【請求項 12】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約1.5倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を提供する請求項1記載の方法。

【請求項 13】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約2倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を提供する請求項1記載の方法。

【請求項 14】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約2.5倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を提供する請求項1記載の方法。

【請求項 15】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少な

10

20

30

40

50

くとも約3倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を提供する請求項1記載の方法。

【請求項16】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約3.5倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を提供する請求項1記載の方法。

【請求項17】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約1.5倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}を提供する請求項1記載の方法。

10

【請求項18】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約2倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}を提供する請求項1記載の方法。

【請求項19】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約2.5倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}を提供する請求項1記載の方法。

【請求項20】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約1.5倍高い5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供するのに十分な量の5,5-ジフェニルバルビツル酸塩を投与する請求項1記載の方法。

20

【請求項21】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約2倍高い5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供するのに十分な量の5,5-ジフェニルバルビツル酸塩を投与する請求項1記載の方法。

【請求項22】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約3倍高い5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供するのに十分な量の5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を投与する請求項1記載の方法。

【請求項23】

同一量の遊離酸形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるより少なくとも約4倍高い5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供するのに十分な量の5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を投与する請求項1記載の方法。

30

【請求項24】

5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムを投与して、投与の24時間後に少なくとも約20μg/gの5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供する請求項3記載の方法。

【請求項25】

5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムを投与して、投与の36時間後に少なくとも約20μg/gの5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供する請求項3記載の方法。

【請求項26】

5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムを投与して、投与の48時間後に少なくとも約8μg/gの5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供する請求項3記載の方法。

40

【請求項27】

前記経口剤形が固体である請求項1記載の方法。

【請求項28】

前記経口剤形が、錠剤、丸薬、カプセル、カプレット、粉末、顆粒、懸濁液、ゲル又は軟質ゲルである請求項1記載の方法。

【請求項29】

投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの投薬量が、約0.5乃至約100mg/kgである請求項3記載の方法。

50

【請求項 3 0】

投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの投薬量が、約2乃至約25mg/kgである請求項3記載の方法。

【請求項 3 1】

投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの投薬量が、約3乃至約15mg/kgである請求項3記載の方法。

【請求項 3 2】

投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの投薬量が、約5乃至10mg/kgである請求項3記載の方法。

【請求項 3 3】

1日当たり約30乃至約3,000mgの量の5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムが投与される請求項3記載の方法。

【請求項 3 4】

1日当たり60乃至約1,500mgの量の5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムが投与される請求項3記載の方法。

【請求項 3 5】

1日当たり150乃至約900mgの量の5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムが投与される請求項3記載の方法。

【請求項 3 6】

1日当たり約300乃至約600mgの量の5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムが投与される請求項3記載の方法。

【請求項 3 7】

前記哺乳動物が、イヌである請求項1記載の方法。

【請求項 3 8】

前記哺乳動物が、ヒトである請求項1記載の方法。

【請求項 3 9】

単離された5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を哺乳動物に固体調剤の形で経口的に投与することを含む治療方法。

【請求項 4 0】

投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの投薬量が、約0.5乃至約100mg/kgである請求項39記載の方法。

【請求項 4 1】

投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの投薬量が、約2乃至約25mg/kgである請求項39記載の方法。

【請求項 4 2】

投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの投薬量が、約5乃至10mg/kgである請求項39記載の方法。

【請求項 4 3】

前記固体調剤を1日に1回投与する請求項39記載の方法。

【請求項 4 4】

前記固体調剤を少なくとも1週間投与する請求項43記載の方法。

【請求項 4 5】

前記固体調剤を少なくとも2週間投与する請求項43記載の方法。

【請求項 4 6】

抗痙攣薬の治療を必要とする哺乳動物において5,5-ジフェニルバルビツル酸の治療的血中濃度を達成する方法であって、前記治療的血中濃度を得るのに必要な5,5-バルビツル酸の量より少なくとも30%少ない量の5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を哺乳動物に投与する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 4 7】

前記治療的血中濃度が、少なくとも800μg・時間/mLのAUC_{0-t}である請求項46記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 4 8】

前記治療的血中濃度が、少なくとも 50 µg/mL の C_{max} である請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 4 9】

単離された 5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩及び薬学的に許容しうる賦形剤を含むことを特徴とする経口剤形。

【請求項 5 0】

前記 5,5-ジフェニルバルビツル酸塩が、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウム、5,5-ジフェニルバルビツル酸カリウム及び 5,5-ジフェニルバルビツル酸リチウムからなる群から選択される 1 種以上の塩である請求項 4 9 記載の経口剤形。 10

【請求項 5 1】

前記 5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩が、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムである請求項 4 9 記載の経口剤形。

【請求項 5 2】

前記経口剤形が、固体である請求項 4 9 記載の経口剤形。

【請求項 5 3】

前記経口剤形が、乾燥している請求項 4 9 記載の経口剤形。

【請求項 5 4】

前記単離された塩が、実質的に純粋な 5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む請求項 4 9 記載の経口剤形。 20

【請求項 5 5】

前記経口剤形が、単位調剤である請求項 4 9 記載の経口剤形。

【請求項 5 6】

前記単離された 5,5-ジフェニルバルビツル酸塩が、ほぼ等モル量の 5,5-ジフェニルバルビツル酸塩のアニオン及びカチオンを含む請求項 4 9 記載の経口剤形。

【請求項 5 7】

前記経口剤形が、錠剤、丸薬、カプセル、カプレット、粉末、顆粒、懸濁液、ゲル及び軟質ゲルからなる群から選択される請求項 4 9 記載の方法。

【請求項 5 8】

単離された塩の形の 5,5-ジフェニルバルビツル酸を含むことを特徴とする医薬品。 30

【請求項 5 9】

前記単離された塩の形が、ナトリウム塩である請求項 5 8 記載の医薬品。

【請求項 6 0】

a) 5,5-ジフェニルバルビツル酸を有機溶剤及び塩基と混合して 5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を形成する工程、及び

b) 5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を単離する工程、
を含むことを特徴とする薬学的組成物を調製する方法。

【請求項 6 1】

前記塩基が、エタノール中に混合される請求項 6 0 記載の方法。

【請求項 6 2】

前記塩基を第二の溶剤に溶解させ、前記塩基の溶液を 5,5-ジフェニルバルビツル酸の有機溶剤溶液に添加する工程を更に含む請求項 6 0 記載の方法。 40

【請求項 6 3】

塩の形の 5,5-ジフェニルバルビツル酸を調製する方法であって、
a) 5,5-ジフェニルバルビツル酸を、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、エタノール、n-プロピルアルコール、エチレングリコール、1,3-ブタンジオール、エチレングリコールモノメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイ

ミダゾリン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトニトリル及びそれらの組み合わせからなる群から選択される有機溶剤中に溶解させる工程、

b) 塩基を前記有機溶剤に添加する工程であって、前記塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び水酸化リチウムからなる群から選択される1種以上の塩基であり、該塩基を溶解された5,5-ジフェニルバルビツル酸の溶液に添加して塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を形成する工程、及び

c) 塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を単離する工程、
を含むことを特徴とする方法。

【請求項 6 4】

前記有機溶剤が、テトラヒドロフランである請求項6 3記載の方法。 10

【請求項 6 5】

工程b)における前記塩基及び前記溶解された5,5-ジフェニルバルビツル酸が、約1:1のモル比で存在する請求項6 3記載の方法。

【請求項 6 6】

前記単離工程が、濾過により実施される請求項6 3記載の方法。

【請求項 6 7】

前記単離された塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を洗浄する工程を更に含む請求項6 3記載の方法。

【請求項 6 8】

前記塩の形が、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムである請求項6 3記載の方法。 20

【請求項 6 9】

単離された塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸であって、

a) 5,5-ジフェニルバルビツル酸を、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、エタノール、n-プロピルアルコール、エチレングリコール、1,3-ブタンジオール、エチレングリコールモノメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾリン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトニトリル及びそれらの組み合わせからなる群から選択される有機溶剤中に溶解させる工程、

b) 塩基を前記有機溶剤に添加する工程であって、前記塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び水酸化リチウムからなる群から選択される1種以上の塩基であり、該塩基を溶解された5,5-ジフェニルバルビツル酸の溶液に添加して塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を形成する工程、及び

c) 塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を単離する工程、

を含む方法により調製された単離された塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2004年8月10日に出願された米国仮特許願第60/600,327号の35U.S.C. § 1.119(e)に基づく優先権を主張し、2002年12月11日に出願された仮特許願第60/432,470号の優先権を主張する2003年12月11日に出願された米国特許願第10/735,514号の部分継続出願(CIP)であり、かつ2002年1月30日に出願された仮特許願第60/352,273号の優先権を主張する2003年1月30日に出願された米国特許願第10/354,146号のCIPであり、かつ2000年7月26日に出願された米国仮特許願第60/221,672号の優先権を主張する2001年7月26日に出願されたPCT/US01/23420のnational phaseである2003年1月27日に出願され第US6,756,379号として公表された米国特許願第10/333,957号の継続出願である2004年6月10日に出願された米国特許願第10/865,428号のCIPであり、それらのすべての開示はそのすべてが参考として本明細書に導入されている。 40

本発明は、哺乳動物の中枢神経系へのバルビツル酸誘導体の改良されたバイオアベイラ

ビリティ及び高められた送達を提供する組成物及び方法に関する。特に本発明は、哺乳動物の血液及び脳において有効量の5,5-ジフェニルバルビツル酸を得るために、ナトリウム、カリウム及びリチウムからなる群から選択される5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を含む経口剤形を投与する方法に関する。

【背景技術】

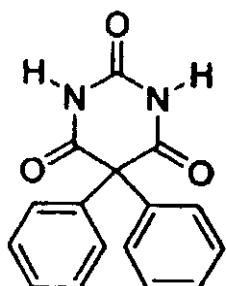
【0002】

5,5-ジフェニルバルビツル酸(DPB)は、非鎮静性バルビツル酸系催眠薬の一であり、1,3-ジメトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツル酸(DMMDPB)及びモノメトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツル酸(MMMDPB)の代謝産物である。DPBの合成が1935年に初めて報告されて以来、一つには催眠作用といわれる作用の不足のために、5,5-ジフェニルバルビツル酸(DPB)の治療用途は見落とされた。(McElvain et al. "5,5-Diphenylbarbituric Acid" *J. Am. Chem. Soc.* 1935, 57: 1301-04)。DPBは非常に大量摂取においてのみ有効であることがみいだされたため、薬理学的適用は提案されなかった。DPBは以下の構造を有し、遊離酸の形で存在する。本発明者の知る限りでは、DPBの塩の形は単離されても報告されてもいない。

10

【0003】

【化1】



20

5,5-ジフェニルバルビツル酸

【0004】

30

1945年には、Merrittらが、何百もの選別された化合物の中から、ネコにおいて電気ショック痙攣閾値の上昇のためのDPBを報告した。("Experimental determination of anti convulsive activity of chemical compounds" *Epilepsia*, 1945, 3: 751-75)。MerrittらはDPBを弱い抗痙攣薬と記載した。DPB(遊離酸の形)は経口的にカプセルで投与されたが、執筆者は“化合物によっては、溶液で投与される場合には有効であるが、カプセルで投与される場合には全く効果がない”と指摘した。1947年には、Allesらが、DPB(遊離酸の形)がウサギにおいて痙攣を起こすのに必要な電流の持続期間を長くすることに活性を有することを見出した。("Comparative central depressant actions of some 5-phenyl-5-alkyl-barbituric acids" *J. Pharmacol.*, 1947, 89: 366-367)。

40

1973年には、Rainesらが、最大電気ショック痙攣(MES)試験を行い、マウスモデルにおいてDPBの抗痙攣効果を再評価した。("A comparison of the anticonvulsant, neurotoxic and lethal effects of diphenylbarbituric acid, phenobarbital and diphenylhydantoin in the mouse" *Journal of Pharmacology* 1973, 186: 315-322)。胃管により投与されるDPBは、マウスの電気ショック又はペンチレンテトラゾール(痙攣誘発薬)により誘導される痙攣を保護するのに効果的であった。しかしながら、溶解性が不十分なDPB(遊離酸の形)はその終点に達するほど十分には吸収されないので、胃管により十分なDPBを投与することは不可能であり、神経毒症状又は死に至った。その後のラットの研究において、RainesらはDPBの血漿中及び脳中濃度を追跡し、DPB(遊離酸の形)が胃腸管からゆっくり吸収され、脳にゆっくり移動して抗痙攣活性を提供することを推測した。("The effects of 5,5-diphenyl-barbituric acid on experimental seizures in rats: correlation bet

50

ween plasma and brain concentrations and anticonvulsant activity" Epilepsia, 1975, 16:575-581)。

【0005】

DPBは、主にその不十分なバイオアベイラビリティのために、実行できる経口治療剤ではない。DPBの水溶性は非常に低いことが知られており、pH 7の水溶液中におけるフェノバルビタールと比較して1/100倍溶解しにくい。(Epilepsia, 1973, 186:315-22を参照されたい)。遊離酸の形のDPBは溶解していない形(即ち、懸濁液)で経口的に投与されてきた。実際に、Rainesらは、J. Pharmacol. & Exp. Ther. 1973, 186:315において“限定された水溶性のために、胃腸管吸収は有効ではなかった...”と記載した。したがって、DPBの低い経口吸収が次善バイオアベイラビリティに寄与し、これまでDPBの経口治療薬としての使用を限定してきた。複数の研究が、DPB(遊離酸の形)の経口投薬は有効ではないという結論を示す。先行技術は、バイオアベイラビリティを改良しうるの塩の形のいずれかの非鎮静性バルビツル酸系催眠薬を示唆していない。特に、ある種のバルビツル酸系催眠薬(例えば、ペントバルビタール)の場合、ナトリウム塩は対応する遊離酸よりずっと迅速に吸収されるが、そのバイオアベイラビリティは変わらないことは公知である。(The Pharmacological Basis of Therapeutics 2001, p. 417, Tenth Ed.)。遊離酸の形のDPBは多量摂取においてのみ有効であることが見出されたので、DPEの薬理学的適用は提案されなかった。

多大な努力にもかかわらず、DPBのバイオアベイラビリティの改良における成功はなかった。このことは別の投与経路の検討も含む。この目的を達成するために、Rainesらは、DPB(遊離酸の形)の腹腔内及び経口投与を比較し、DPBの血漿中濃度と抗痙攣作用を相關させた。("The effects of 5,5-diphenyl-barbituric acid on experimental seizures in rats: correlation between plasma and brain concentrations and anticonvulsant activity" Epilepsia, 1975, 16:575-581)。DPB(遊離酸の形)の強制経口投与はDPBの腹腔内投与と比較するとかなり効き目が弱く、このことは、DPBの経口吸収が乏しいという観察と十分相関関係がある。より良好なバイオアベイラビリティにもかかわらず、腹腔内投与は実用的な治療投与法を意味しない。

【0006】

DPBに関連する低吸収の問題を回避するために、Rainesらは、静脈内投与のためのDPB食塩溶液の調製を検討した。(Epilepsia, 1985, 26:158-166)。DPB溶液を保持するためには水酸化ナトリウムが必要とされ、その結果溶液のpHは約10.5乃至約12と高くなる。そのようなアルカリ溶液の静脈内又は経口投与は有意な組織の壊死を引き起こすため、安全な患者の使用に可能な選択を意味しないであろう。公知のDPB(遊離酸の形)の静脈内及び腹腔内投与以外には、哺乳動物において良好なバイオアベイラビリティを提供し、それによりDPBの最適及び持続的血中濃度を許容するDPBのその他の公知の投与はない。

より多量のDPBを提供するために、プロドラッグの投与を含むいくつかの試みがなされた。ヒトにおいては、ラット又はイヌと比較してDMMDPBがよりよく吸収され、より長い半減期を有することが見出された(例えば、第WO 02/07729号を参照されたい)。ヒトにおける予想外に高い吸収及び長い半減期が、DMMDPBが延長された期間の抗痙攣効果を提供する持続的なDPB源となりうる可能性を与える。このために、神経系疾患を治療するDPBの血中濃度を提供する試みにおいて、DMMDPB及びMMMDPBをプロドラッグとして使用する努力がなされた。例えば、米国特許第6,756,379号には、とりわけ、脳虚血、頭部外傷、脳卒中、及びてんかんを含む神経病の状態に対するDMMDPB及びMMMDPBの使用が開示されている。第WO 2004/052350号には、運動性疾患、特に本態性振戦に対するDMMDPB及びMMMDPBの使用が記載されている。DPBのプロドラッグとしてのDMMDPB及びMMMDPBの使用は、DPBの最適及び安定した血中濃度を提供するためにより大量のプロドラッグの摂取を必要とする(低バイオアベイラビリティのために)。DMMDPBが経口投与された場合には、DPBの血漿中濃度に個体間及び個体内変動が見られた。個体間変動は、乏しくて変わりやすいバイオアベイラビリティを反映しうるか、その活性が患者及びその健康状態とともに変化しうる肝臓酵素によるDMMDPBのMMMDPB及びDPBへの代謝における差異に帰するかもしれない。バイオアベイ

ラビリティが低いために個体間及び個体内変動が生ずる。急進展する発作の発生及び過剰量の薬物により生ずる副作用を増大しうるために、血漿中濃度の変動は望ましくない。

【0007】

哺乳動物におけるDPBの改良されたバイオアベイラビリティ、及びDPBの中枢神経系への脳送達を向上させるための組成物及び方法を提供するための継続する必要性が存在する。改良されたバイオアベイラビリティを示す塩の形のDPBの経口固体調剤を開示する先行技術はない。本出願人らは、DPBの塩の形の確かな合成及びDPB塩の経口固体調剤の製造を本明細書において報告する。驚くべきことに、DPB塩の経口剤形は、その遊離酸の場合と比較して、高くて持続するDPBの血中濃度を提供し、中枢神経系において効果を示しうるようにDPBの脳送達を向上させる。改良されたDPBのバイオアベイラビリティは神経病の状態の治療において有利な効果に寄与するとされている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

経口剤形の形で単離された塩の形のDPBを投与することにより、哺乳動物において中枢神経系へのバルビツル酸誘導体(即ち、DPB)の向上した効率のよい送達を提供することが本発明の目的である。好ましくは、経口剤形は、固体、即ち、乾燥した調剤である。好ましくは、DPBの塩は、ナトリウム、カリウム及びリチウムからなる群から選択される塩である。好ましくは、DPBのナトリウム塩は、神経病の状態のヒトにおいてDPBの持続的な治療的血漿中濃度を確実にするのに十分な量が投与される。

20

塩の形のバルビツル酸誘導体(即ち、DPB)がDPBを中枢神経系に送達する(即ち、血液脳関門を経て)のに使用され、それにより中枢神経系及び脳脊髄液に入る方法を提供することが本発明の別の目的である。

DPBを中枢神経系に送達するように単離された塩の形のDPBを投与する工程を含む神経病の状態を治療する方法を提供することが本発明の別の目的である。

DPBの生体内送達を改良するために使用される単離された塩の形のDPBを含む組成物を提供することが本発明の更に別の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0009】

したがって、本発明は、有効な血中濃度の5,5-ジフェニルバルビツル酸を提供するのに十分な量の塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む経口剤形を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における神経病の状態を治療する方法を提供する。好ましくは、経口剤形は単離されたDPBのナトリウム塩を含む。

30

本発明によれば、改良されたバイオアベイラビリティは、少なくとも $800\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{mL}$ の5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を特徴としうる。好ましくは、改良されたバイオアベイラビリティは、少なくとも $1,200\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{mL}$ の5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を特徴としうる。好ましくは、改良されたバイオアベイラビリティは、少なくとも $1,500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{mL}$ の5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を特徴としうる。

本発明によれば、改良されたバイオアベイラビリティは更に、少なくとも $50\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ の5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}を特徴としうる。好ましくは、改良されたバイオアベイラビリティは更に、少なくとも $75\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ の5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}を特徴としうる。好ましくは、改良されたバイオアベイラビリティは更に、少なくとも $100\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ の5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}を特徴としうる。

40

本発明によれば、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸は、遊離酸の形のそれと比較した場合に改良されたバイオアベイラビリティを有することが示される。好ましくは、改良されたバイオアベイラビリティは、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約1.5倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈を特徴とする。

【0010】

50

更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約2倍大きい。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約3倍大きい。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC₀₋₄₈は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約3.5倍大きい。

好ましくは、改良されたバイオアベイラビリティは更に、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約1.25倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}を特徴とする。10

好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約1.5倍大きい。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約2倍大きい。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸のC_{max}は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約2.5倍大きい。

好ましくは、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸は、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウム、5,5-ジフェニルバルビツル酸カリウム又は5,5-ジフェニルバルビツル酸リチウムである。更に好ましくは、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸は、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムである。20

【0011】

好ましくは、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約1.5倍大きい5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供するのに十分な量が投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約2倍大きい。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約3倍大きい。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与により提供されるそれより少なくとも約4倍大きい。30

好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、投与の24時間後に少なくとも約20 μg/gの5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供するように投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、投与の36時間後に少なくとも約20 μg/gの5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供するように投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、投与の48時間後に少なくとも約8 μg/gの5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度を提供するように投与される。40

好ましくは、経口剤形は、錠剤、丸薬、カプセル、カプレット、粉末、顆粒、懸濁液、ゲル又は軟質ゲルである。更に好ましくは、経口剤形は、錠剤、丸薬、カプセル、又はカプレットのような固体である。

【0012】

好ましくは、投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、約0.5乃至約100 mg/kgの投薬量である。更に好ましくは、投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、約2乃至約25 mg/kgの投薬量である。更に好ましくは、投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、約3乃至約15 mg/kgの投薬量である。更に好ましくは、投与される5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、約5乃至約10 mg/kgの投薬量である。

好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、60 kgの患者に1日当たり約30乃至約3,000 mgの量が投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、1日当たり60乃至約1,500 mgの量が投与される。更に好ましくは50

、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、1日当たり約150乃至900mgの量が投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、1日当たり約300乃至600mgの量が投与される。

好ましくは、神経病の状態は、痙攣、てんかん、脳虚血、外傷性脳損傷、脳卒中、脊髄損傷、不安、神経の疲れ及び運動性疾患からなる群から選択される。好ましくは、運動性疾患は、本態性振戦、ジストニー又はパーキンソン病である。好ましくは、運動性疾患は、振戦、ジストニー、舞蹈病、アテトーシス、眼瞼痙攣、片側パリズム、ミオクローヌス、斜頸、及び書痙攣からなる群から選択される。好ましくは、哺乳動物は、イヌ、ラット、マウス、靈長類、家畜類又はペットである。好ましくは、哺乳動物はイヌである。更に好ましくは、哺乳動物はヒトである。

10

【0013】

したがって、本発明は、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸及び薬学的に許容しうる賦形剤を含む経口剤形であって、前記塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸が、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウム、5,5-ジフェニルバルビツル酸カリウム及び5,5-ジフェニルバルビツル酸リチウムからなる群から選択される1種以上の塩である経口剤形を提供する。好ましくは、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸は5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムである。更に好ましくは、経口剤形は、錠剤、丸薬、カプセル、カプレット、粉末、顆粒、懸濁液、ゲル及び軟質ゲルからなる群から選択される。

したがって、本発明は、a)5,5-ジフェニルバルビツル酸を有機溶剤及び塩基と混合して5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を形成する工程、及びb)5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を単離する工程を含む、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む薬学的組成物を調製する方法を提供する。好ましくは、塩基はエタノール中で混合される。好ましくは、塩基を第二の溶剤に溶解させ、塩基の溶液を5,5-ジフェニルバルビツル酸の有機溶剤溶液に添加する工程を更に含む。

20

したがって、本発明は、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を調製する方法であって、

a)5,5-ジフェニルバルビツル酸を、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、エタノール、n-プロピルアルコール、エチレングリコール、1,3-ブタンジオール、エチレングリコールモノメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾリン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトニトリル及びそれらの組み合わせからなる群から選択される有機溶剤中に溶解させる工程、

30

b)塩基を有機溶剤に添加する工程であって、前記塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び水酸化リチウムからなる群から選択される1種以上の塩基であり、該塩基を溶解された5,5-ジフェニルバルビツル酸の溶液に添加して塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を形成する工程、及び

c) 塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を単離する工程、
を含む方法を提供する。

40

【0014】

好ましくは、有機溶剤はテトラヒドロフランである。好ましくは、工程b)における塩基及び溶解した5,5-ジフェニルバルビツル酸は、約1:1のモル比で存在する。好ましくは、単離工程は濾過により実施される。好ましくは、本発明は更に、単離された塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を洗浄する工程を含む。好ましくは、単離された塩の形は5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムである。

塩の形のDPBはモノ置換でもよく、ほぼ等モル比のカチオン及びアニオンを有する。実質的に純粋で、固体である。

以下の詳細な記載、及びその記載において言及される図面は、本発明の若干の実施例又は実施態様のみの記載及び説明の目的で提供されており、本発明のすべての可能な実施態

50

様又は実施例を余すところなく記載又は示すつもりはない。

【0015】

定義

“DMMDPB”は、1,3-ジメトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツル酸であり、“MMMDPB”は、モノメトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツル酸であり、“DPB”は、5,5-ジフェニルバルビツル酸である。本発明において、薬物の“バイオアベイラビリティ”は、全身循環に入る投与された調剤からの薬物の相対量及び薬物が血流中に現れる速度の両方として定義される。バイオアベイラビリティは主として、少なくとも3つの因子：i)バイオアベイラビリティを制御する吸収、続いてii)その組織の再分配及びiii)除去(代謝分解及び腎臓及びその他の機構)、により支配されるAUCに反映され、“絶対的バイオアベイラビリティ”は、投与された用量の大きさと比較した血管外投与時に吸収された薬物の程度又は分率である。“絶対的バイオアベイラビリティ”は、薬物の静脈内投与により評価される組織の再分配及び生体内変換(即ち、排泄)を考慮することにより評価される。“改良されたバイオアベイラビリティ”は、遊離酸の形のDPBのAUCと比較してより高いDPBの塩の場合のAUCを言及する(代謝及び組織の再分配は比較的变化しないと仮定する)。好ましくは、改良されたバイオアベイラビリティは、少なくとも800 μg・時間/mLの5,5-ジフェニルバルビツル酸のAUC_{0-t}を言及する。“AUC”は、血漿中濃度-時間曲線の下の平均面積を言及し、“AUC_{0-t}”は、時間0乃至最後の試料回収時間の血漿中濃度-時間曲線の下の平均面積を言及し、“AUC₀₋₂₄”は、時間0乃至24時間の血漿中濃度-時間曲線の下の平均面積を言及し、“AUC₀₋₄₈”は、時間0乃至48時間の血漿中濃度-時間曲線の下の平均面積を言及し、“C_{max}”は、最大の観察された血漿中濃度を言及し、“T_{max}”(又は“t_{max}”)は、C_{max}に達する時間を言及し、“t_{1/2}”は、見掛けの半減期を言及し、($\ln 2/K_{e1}$)として計算される。K_{e1}は、見かけの一次排泄速度定数を言及する。“NaDPB”及び“DPBのナトリウム塩”は、本明細書においては同義的に使用され、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムを言及し、“NaMMMDPB”及び“MMMDPBのナトリウム塩”は本明細書においては同義的に使用され、モノメトキシメチル-5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムを言及する。特に指示がなければ、“平均血漿中濃度”及び“血漿中濃度”は本明細書においては同義的に使用され、“平均脳中濃度”及び“脳中濃度”は本明細書においては同義的に使用され、“BQL”は検定の定量限界以下を言及し、“T”は薬物の静脈内注入時間(単位は分)を言及し、“HPLC”は高性能液体クロマトグラフィーを言及し、“薬学的に許容しうる”は、哺乳動物に投与されたときに、典型的には、アレルギー又は、例えば、異常亢進、目まい等のようなその他の有害反応を生じない生理学的に許容しうる物質を言及し、“哺乳動物”は、人間及び乳腺により分泌される乳で子ども育て、通常多かれ少なかれ毛で覆われている皮膚を有するすべてのその他の動物を含む高等脊椎動物類を言及し、かつ“治療する”は、哺乳動物における神経病の状態の1種以上の症状の軽減、緩和又は除去を含むことを言及する。

【0016】

本発明は、DPBの最適血中濃度を供給する以前の努力が失敗したことにより成功する。本発明は、不完全に溶解した非鎮静性バルビツル酸系催眠薬(即ち、DPB)に関連する主要なバイオアベイラビリティの問題を解決する。本発明は、神経病の状態に臨床的に有意な改良をもたらすのに十分な血中濃度を提供する塩の形のDPBを提供する。

本発明は、種々の塩の形のDPBを調製及び単離する方法を提供する。本発明におけるDPBの塩には、DPBナトリウム、DPBカリウム及びDPBリチウムからなる群から選択される1種以上の化合物が含まれる。その他のDPBの薬学的に許容しうる塩も本発明の実施に適する。

予期せぬことに、本発明は、単離された塩の形のDPBを経口剤形の形で投与することを含む、神経病の状態の治療を必要とする患者にDPBを送達する新規方法を発見した。好ましくは、経口剤形は5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムを含む。本発明の組成物及び方法は、中枢神経系へのDPBの改良されたバイオアベイラビリティ及び高められた送達を提供するという点で、先行技術より有意な臨床上の利点を提供する。

10

20

30

40

50

(薬物に関する患者の順守を有意に改良しうる)不定期な投与を許容するだけではなく、本発明は、薬物の投与毎の信頼性を有意に増大しうる改良されたバイオアベイラビリティを有するDPB塩の調剤を提供する。本発明はまた、治療上の有効性に欠かせないDPBの最適血漿中及び組織中濃度の保持を確実にする。したがって、より高いバイオアベイラビリティの利点には、治療の改良された順守性、信頼性及び予測可能性とともに低用量、少量の丸薬(例えば、1日に1個)が含まれる。

【0017】

DPB塩の有利なバイオアベイラビリティは、所定の期間(例えば、8、12、24、36及び48時間)のAUC及び C_{max} により測定される吸収速度及び程度の増大に由来する。限定するつもりはないが、組織再分配及び生体内変換(例えば、代謝作用)及び排泄の過程は、たぶんDPB(遊離酸)に関しても塩の形のDPBの場合とほぼ同様であると推測される。例えば、高い C_{max} が高いDPBの脳中濃度を推進しうる。他方、金属アニオン(例えば、ナトリウム)は哺乳動物にDPB部分とともに残り、その場合には吸収後の薬学的現象もより高いバイオアベイラビリティにおける役割を演じる。

本発明は、ペントバルビタールのようなその他のバルビツル酸系催眠薬が、吸収速度は見えるのに、バイオアベイラビリティの改良というこの独特な性質を共有しないという観察を考えると驚くべきことである。(The Pharmacological Basis of Therapeutics 2001, p. 417, Tenth Ed. を参照されたい)

バイオアベイラビリティの研究

本発明は、DPB塩の調剤がその遊離酸対応物より改良されたバイオアベイラビリティを示すという驚くべき発見を示す。理論に縛られることを望まないが、改良されたバイオアベイラビリティは、少なくともひとつにはDPB吸収の増大、究極的にはDPBの血漿中濃度の増大に起因するとされる。薬物の改良されたバイオアベイラビリティは、しばしばAUC(濃度 - 時間曲線)の増大に反映される。場合によっては、改良されたバイオアベイラビリティはまた C_{max} の増大により反映されうる。

【0018】

AUC及び C_{max} の計算

本発明によれば、薬物動態パラメータは、WinNonlin™ 4.0.1において実施されるような標準非コンパートメント法を用いて計算された。各試料採取時間及び各治療についてMMMDPB及びDPBの血漿中濃度の平均、標準偏差(SD)及び変動係数%(CV(%))を計算した。各動物及び各検体に関する AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{時間}/\text{mL}$)、 C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)(観察された最大濃度)、 T_{max} (時間)(そのピーク濃度に達する時間)及び K_{el} (排泄速度定数)を計算するのに、平均、SD及びCV(%)を使用した。

濃度 - 時間曲線の下の面積(AUC)は、NaDPB、NaMMDPB又は遊離酸対応物のいずれかを経口投与した各動物について測定した。 AUC_{0-t} は近似的積分式を用いる線形台形法則を用いて計算した。各台形の面積を計算し、すべての台形のすべての面積の合計が真の曲線下の面積の推定値を算出した(Gibaldi et al. Pharmacokinetics. 2nd Ed. Marcel Dekker, Inc., 1982; Yeh et al., A comparison of numerical integrating algorithms by trapezoidal, Langrange, and spline approximations. J. Pharmacokinet Biopharm. 6: 79(1978)を参照されたい。その開示は参考として本明細書に導入されている)。次いで各濃度対時間分布について C_{max} 及び T_{max} を決定した。血漿中濃度の自然対数($\ln(y)$)対時間(x)に関する回帰分析を行い、排泄速度定数(K_{el})を計算した。

【0019】

薬物動態分布

前述のように、本発明は、塩の形のDPBが同時に2つの成果を得ることができる改良されたバイオアベイラビリティ分布を有するという発見に帰する。第一に、塩の形のDPBを含む経口剤形は、投与後のある期間(例えば、48時間)にわたって治療量のDPBを保持する。第二に、塩の形のDPBを含む経口剤形は、神経上の利点が生ずる血液及び中枢神経系(例えば、脳)へのDPBの最適送達をもたらす。

これらの利点を得るためにには、対応する遊離酸の形のDPBの経口剤形と比較した場合に

10

20

30

40

50

、ある種の薬物動態パラメータを達成するためにDPBの経口剤形として塩の形のDPBを調製する必要がある。塩の形のDPB、特に5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの経口剤形は、DPBの血中濃度及びDPBの血中濃度・時間分布(例えば、 AUC_{0-t} 及び C_{max})を増大させることによりバイオアベイラビリティを有意に改良する。ピークのDPB血中濃度(即ち、 C_{max})を増大させる上に、吸収されるDPBの総量(総薬物吸収は、AUC又は曲線下の面積として言及される)も塩の形のDPBの経口剤形に関して同様に増大するということは重要である。

塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸(例えば、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウム)の経口剤形に関するAUCは、遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合と比較すると少なくとも約1.5倍に増大する。24時間、36時間及び48時間間隔のAUCはすべて、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合には増大を示す。好ましくは、経口剤形は、遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合と比較した場合に少なくとも約2倍のAUCを提供するのに十分な量の塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む。更に好ましくは、経口剤形は、遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合と比較した場合に少なくとも約2.5倍のAUCを提供するのに十分な量の塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む。更に好ましくは、経口剤形は、遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合と比較した場合に少なくとも約3倍のAUCを提供するのに十分な量の塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む。更に好ましくは、経口剤形は、遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合と比較した場合に少なくとも約3.5倍のAUCを提供するのに十分な量の塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む。したがって、吸収の程度に関しては、本発明の塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む経口剤形は、DPBのバイオアベイラビリティが改良されたと考えられる。

【0020】

塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸(例えば、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウム)の経口剤形に関する C_{max} は、遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合と比較すると少なくとも約1.5倍に増大する。24時間、36時間及び48時間間隔の血漿中濃度はすべて、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合には増大を示す。更に好ましくは、経口剤形は、遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合と比較した場合に少なくとも約2倍の C_{max} を提供するのに十分な量の塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む。更に好ましくは、経口剤形は、遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合と比較した場合に少なくとも約2.5倍の C_{max} を提供するのに十分な量の塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む。更に好ましくは、経口剤形は、遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口剤形の場合と比較した場合に少なくとも約3倍の C_{max} を提供するのに十分な量の塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む。したがって、ピークの血漿中濃度に関しては、本発明の塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む経口剤形は、DPBの改良されたバイオアベイラビリティを提供すると考えられる。

DPBの経口バイオアベイラビリティの改良は、最適AUCに反映されるその治療効力を保持するのに重要であるとされる。最適 C_{max} は更に、DPBの改良された経口バイオアベイラビリティを反映しうる。中枢神経系へのDPBの適切な送達は、患者の神経病の状態における中枢神経系に及ぼす効果において有意な役割を果たすとされる。少なくとも約0.5 μg/mLの血漿中濃度が望ましいと考えられている。更に好ましくは、最適血漿中濃度は約10乃至約125 μg/mLのDPBであると考えられている。更に好ましくは、最適血漿中濃度は約15乃至約75 μg/mLのDPBであると考えられている。

【0021】

MMMDPBのナトリウム塩を含む経口剤形がDPBのバイオアベイラビリティを増大させないということは注目される。DPBの AUC_{0-t} 及び C_{max} は、遊離酸の形のMMMDPBの経口投与と比較して、ナトリウム塩の形のMMMDPBの経口投与後のほうが実際に低かった(それぞれ、135.10 μg · 時間/mL対193.18 μg · 時間/mL及び7.28 μg/mL対9.39 μg/mL)(表4を参照されたい)。したがって、ナトリウム塩の形のMMMDPBは、DPBのバイオアベ

10

20

30

40

50

イラビリティを増大させない。

好ましくは、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与後にみられる場合より少なくとも約1.5倍高い5,5-ジフェニルバルビツル酸脳中濃度を提供するのに十分な量が投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与後にみられる場合より少なくとも約2.0倍高い。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与後にみられる場合より少なくとも約3倍高い。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸の脳中濃度は、同一量の遊離酸の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸の経口投与後にみられる場合より少なくとも約4倍高い。

本発明の塩の形のDPBの経口剤形は、中枢神経(例えば、脳)へのDPBの最適送達を提供する。好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの単回経口投与では、投与後24時間は少なくとも約20 μ g/mLのDPB脳中濃度が可能である。好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの単回経口投与では、投与後36時間は少なくとも約20 μ g/mLのDPB脳中濃度が可能である。好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムの単回経口投与では、投与後48時間は少なくとも約8 μ g/mLのDPB脳中濃度が可能である。

【0022】

最大電気ショック痙攣(MES)試験(例えば、*Epilepsia* 1975, 16: 575-581を参照されたい)を用いた動物研究の蓄積された観察に基づいて、一般的には、1 μ g/mL未満のDPB脳中濃度は通常効果がないかわずかに効果的であり(約20%以下の保護)、10 μ g/mLより高い脳中濃度は通常効果的であり(50%以上の保護)、1乃至10 μ g/mLの脳中濃度は可変的に効果的であった(30乃至40%の保護)とされる。したがって、本発明の塩の形のDPBの経口剤形は、その薬学的效果(抗痙攣作用及び神經保護作用)を示すのに有効な量のDPBを脳に十分に提供しうる。

いずれかの理論に束縛されることを望まないが、DPBのナトリウム塩は腸から一層迅速かつ完全に良好に吸収されるとされる。更に、得られる一層高いDPBの血漿中濃度により薬物は中枢神経系に一層迅速に入るとされる。

一般的には、経口投与される医薬は、扱いやすさ、費用効果及び患者の薬剤服用順守に関する好ましい。しかしながら、経口摂取はしばしば、不十分な吸収のために多くの疎水性薬物の場合には有効血漿中濃度をもたらさない。更に、この投与経路は、胃腸管から吸収される薬物が全身循環への経路をたどるまえに肝臓により広範囲に代謝される場合に問題を起こしやすい。本出願人らは、驚くべきことに、塩の形のDPB(例えば、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウム)がDPBの最適血漿中濃度を供給するようなDPBの血漿中濃度の達成において一層良好であることを見出した。DPBのナトリウム塩の経口投与による増大した血漿中濃度は静脈内投与のそれと一致する。しかしながら、薬物の注入は欠点を有する。訓練された人材が必要である。投与速度が重要であり、注意深い調整と追跡が必要である。感染症を回避するために厳しい敗血が保持されなければならず、注射には痛みが伴いうるし、通常経口薬より高価で安全性が低い。

【0023】

薬物動態パラメータAUC_{0-t}及びC_{max}は、DPBならびにその他の非鎮静性バルビツル酸系催眠薬の場合、オスのラットの場合と比較するとメスのラットのほうが大きい(表3及び図5を参照されたい)。本出願人らは、塩の形のDPBの投与はメス及びオスのラット間の血漿中濃度の変動を低下させることを観察した。この観察は予想外で驚くべきことである。本発明者の知る限りでは、非鎮静性バルビツル酸系催眠薬はもちろん、オス及びメス間の血漿中バルビツル酸系催眠薬濃度の変動を減少させうるバルビツル酸系催眠薬の塩に関する報告はなかった。理論により束縛されることを望まないが、本発明の予想外の発見は、塩の形のDPBはDPBより良好に吸収されるので、2つの性間の変動が減少しうるという仮定と一致する。

本発明によれば、本発明は、脳を含む中枢神経系にバルビツル酸誘導体(例えば、DPB)

10

20

30

40

50

を送達する方法を提供する。哺乳動物においては、脳は血液脳関門によりその環境を一定に保持する。血液脳関門は脳と血液循環を分離し、脳の恒常性に含まれる。血液脳関門及び脳脊髄液関門は、しばしば薬物が中枢神経系へ入るのを妨げたり遅くしたりする。血液脳関門は、内皮細胞、星状細胞、小グリア細胞、血管周囲マクロファージ、及び周皮細胞のような種々の細胞種からなる。脳及び内皮細胞は、血液脳関門の形態的及び機能的基礎を形成する。脳及び脊髄の大部分は、脳脊髄液と呼ばれる特別に分泌された透明な液体により包囲されている。薬剤物質は、脳の組織中に自由に拡散できる脳脊髄液に入る道をみつける前に血液脳関門を越える必要がある。バルビツル酸誘導体のような薬物が中枢神経系に入ることは血液脳関門により制限される。本出願人らは、驚くべきことに、ナトリウム塩の形のDPBの経口投与がバイオアベイラビリティを増大させ、脳における出現により明らかのようにDPBが容易に中枢神経系に入れることを見出した。DPBが中枢神経系に比較的高速で多量に送達されることが、この種の非鎮静性バルビツル酸誘導体による神経病の状態の迅速かつ効果的な治療を提供するとされる。

10

【0024】

本発明は、哺乳動物における神経病の状態を治療する方法に関する。本発明においては、哺乳動物はげっ歯類(例えば、ラット)、イヌ、ヒト等を含む。好ましくは、哺乳動物はヒトである。特に本発明は、有効量のDPBを有する改良されたバイオアベイラビリティを提供することにより、患者の神経学的欠損を治療する方法を提供する。本発明によれば、“患者”という用語は、DPBを用いた治療を必要とするいずれかの哺乳動物、特に神経疾患を患うヒトの患者を含むであろう。

20

本発明においては、神経病の状態には、限定するわけではないが、痙攣、発作、てんかん、脳虚血、外傷性脳損傷、脳卒中、脊髄損傷、不安、神経の疲れ及び運動性疾患が含まれる。運動性疾患には、幅広い種類の病状及び生理学的状態が含まれる。非限定例には、振戦、ジストニー、舞蹈病、アテトーシス、眼瞼痙攣、ならびに片側パリズム、ミオクローヌス、及び書痙及び斜頸のような局所性ジストニーのような種々の運動障害が含まれる。これらの異常不随意運動は、速度、頻度、周期性及び進行において有意に変化しうる。そのような運動は、パーキンソン病、良性振戦又は家族性振戦ともいう本態性振戦、例えば、トゥレット・シンドロームのようなチック疾患、突発性ジストニー(書痙を含む)、進行性核上麻痺及びウィルソン病のような、場合によっては重複する疾患に見られる。本態性振戦は、最も一般的な形の振戦及びすべての運動性疾患の一であり、年長者の約1乃至22%に発症する。パーキンソン病は、50歳以上の人の1~2%の有病率の進行性疾患である。好ましくは、神経病の状態は、脳虚血、てんかん、本態性振戦、又はパーキンソン病である。

30

【0025】

本発明の組成物における塩の形のDPB又は薬学的に許容しうるそれらの塩の投薬量は、限定するわけではないが、患者の年齢、体重、及び種、患者の一般的な健康、神経の損傷における症状の重症度、組成物が単独又は他の物質と組み合わせて投与されるか否か、副作用の発生率等を含むいくつかの因子に依存して変化するであろう。

40

塩の形のDPBは単独で投与されうるけれども、好ましくは薬学的組成物として存在する。好ましくは、本発明の組成物は、1種以上の前述の定義のDPBのナトリウム塩を1種以上の許容しうるそのキャリヤー及び任意にその他の治療剤とともに含む。

前述の方法は、薬学的組成物において他の活性成分と組み合わせて化合物自体(例えば、DPBのナトリウム塩)を投与することにより実施されうる。本明細書において使用するのに適するその他の治療剤は、意図する目的に同一又は他の機構により有効であるいずれかの適合性薬剤、又は、例えば、他のバルビツル酸誘導体、特にMMMDPB、DMMDPB又はその他の非鎮静性バルビツル酸系催眠薬のような本発明の薬剤と相補的である薬剤である。組み合わせ治療に使用される化合物は、別々の又は組み合わせた配合物で同時に、又は本発明の化合物とは異なるときに、例えば、組み合わせ効果が得られるように連続して投与されうる。投与の量及び処方計画は、開業医により、好ましくは、最初はその標準用量を低下させ、次いで最適な結果が得られるまで用量を漸増することにより調整されるであろう。

50

本発明の治療方法は、過度の実験なしに開業医により決定されるようなその他の治療と併せて使用されうる。

【0026】

DPBのナトリウム、カリウム、及びリチウム塩を含む薬学的組成物

本発明は、塩の形のDPBを用いて神経病の状態を治療する薬学的組成物、薬学的調剤、キット、及び方法を含む。本発明の薬学的組成物は、塩の形のDPB及び薬学的に許容しうる賦形剤を含む。好ましくは、薬学的組成物は単離されたDPBの塩を含む。好ましくは、塩の形は、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等である。更に好ましくは、塩の形はDPBのナトリウム塩である。

本発明の薬学的組成物は、乾燥した経口剤形の形で経口的に投与されうる。本発明によれば、塩の形のDPBは、特に神経病の状態の治療における治療用途の種々の薬学的組成物及び調剤に配合されうる。本発明の薬学的組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、カプレット、粉末、顆粒、懸濁液、ゲル等の形で経口的に投与されうる。経口組成物には、標準溶剤、賦形剤、及び希釈剤が含まれうる。本発明の薬学的組成物の経口剤形は、当業者に公知の技術により調製可能であり、治療的に有効量の単離された塩の形のDPBを含む。本発明の配合物の治療的に有効な経口投薬量は、開業医の判断に従って標準的な臨床技術により決定される。例えば、医療の参考図書及び薬学的文献に提供される情報のほかに、公知の生体内又は生体外検定が最適投薬量を特定するのを助けるのに使用されうる。

本発明の薬学的組成物は、単独又は適する状況下で他の薬学的に活性な化合物との組み合わせで使用されうる。例えば、他の鎮静性バルビツル酸系催眠薬が組み合わせで使用されうる。

【0027】

本発明の薬学的組成物は、1種以上の薬学的に許容しうる賦形剤を含みうる。賦形剤は種々の目的で組成物に添加される。組成物は便宜上単位調剤の形で与えられ、公知のいずれかの方法により調製されうる。そのような方法には、活性成分を、それ自体が1種以上の補足的な成分を含みうるキャリヤーと結合させる工程が含まれる。一般的には、配合物は、均一及び親密に活性成分を液体キャリヤー又は微粉状固体キャリヤー又はその両方に結合させ、次いで所望であれば製品を造形することにより調製される。当業者には公知であるように、例えば、密封アンプル及びバイアルのような種々の単位用量及び複数の用量の容器が使用されうる(その開示が参考として導入されているRemington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., Eighteenth edition(1995)を参照されたい)。

好ましくは、薬学的組成物は乾燥した経口剤形である。好ましくは、薬学的組成物は固体調剤である。好ましくは、薬学的組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、カプレット、粉末、及び顆粒からなる群から選択される経口剤形である。乾燥調剤には、賦形剤、キャリヤー、希釈剤、安定剤、可塑剤、バインダー、流動促進剤、錠剤分解物質、膨張性薬剤、滑剤、着色剤、被膜剤、香料、防腐剤、投与媒体、及びいずれかの前述のもののいずれかの組み合わせのような薬学的に許容しうる添加剤が含まれうる。

本発明の薬学的組成物は、例えば、錠剤又はカプセルのような各調剤単位が所定量の薬物を単独又は他の薬学的に活性な薬剤との組み合わせで含む単位調剤の形で提供されうる。“単位調剤の形”という用語は、ヒト及び動物被検者の単位調剤として適する物理的に個別の単位を言及し、各単位は、薬学的に許容しうる賦形剤(例えば、生理食塩水)とともに、所定量の本発明の組成物を単独又は、所望の効果を生ずるのに十分な量が計算された他の薬学的に活性な薬剤との組み合わせで含む。本発明の新規単位調剤の詳細は、達成する特定の効果及び特定の宿主における薬物の特定の薬物動態パラメータに依存する。

【0028】

錠剤及び丸薬は更に、同様な薬学動態分布を提供するならば腸溶コーティング及び他の徐放性コーティングを用いて調製されうる。コーティングは、薬学的に許容しうる染料で着色しうる。コーティング液体中の染料及びその他の賦形剤の量は、変化しうるし、錠剤又は丸薬に影響を及ぼさないであろう。コーティング液体は、一般的には、アクリル

10

20

30

40

50

ポリマー又はポリマーの混合物中にヒドロキシ-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、セルロースエステル又はエーテルのような被膜形成ポリマーを含む。コーティング溶液は、一般的には、更にプロピレングリコール、ソルビタンモノオレート、ソルビン酸、充填剤及び/又は二酸化チタンのような着色剤、薬学的に許容しうる顔料を含みうる水溶液である。

希釈剤は固体薬学的組成物の体積を増大させ、製造及び患者及び介護者の取り扱いがより容易な組成物を含む薬学的調剤を製造しうる。固体組成物の希釈剤には、例えば、微結晶性セルロース(例えば、AVICEL(登録商標))、ポリマー(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、超微粒セルロース、乳糖、でんぶん、プレゼラチン化でんぶん、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、蔗糖、デキストトレート(dextrose)、デキストリン、ブドウ糖、二塩基性リン酸カルシウム二水和物、三塩基性リン酸カルシウム、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、ポリメタクリレート(例えば、Eudragit(登録商標))、塩化カリウム、粉末セルロース、塩化ナトリウム、ソルビトール及びタルクが含まれる。

【0029】

固体薬学的組成物のバインダーには、アカシア、アルギン酸、カルボマー(例えば、carbopol)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グーガム、硬化植物油、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(例えば、KLUCEL(登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えば、METHOCEL(登録商標))、液体グルコース、珪酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポリメタクリレート、ポビドン(例えば、KOLLIDON(登録商標)、PLASDONE(登録商標))、プレゼラチン化でんぶん、アルギン酸ナトリウム及びでんぶんが含まれる。

患者の胃の中における圧縮された固体薬学的組成物の溶解速度は、錠剤分解物質の組成物への添加により増大しうる。錠剤分解物質には、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム(例えば、ACDI-SOL(登録商標)、PRIMELLOSE(登録商標))、コロイド状二酸化珪素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン(例えば、KOLLIDONE(登録商標)、POLYPLASDONE(登録商標))、グーガム、珪酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ポラクリン(polacrilin)カリウム、粉末セルロース、プレゼラチン化でんぶん、アルギン酸ナトリウム、でんぶんグリコール酸ナトリウム(例えば、EXPLOTAB(登録商標))及びでんぶんが含まれる。

流動促進剤は、非圧縮固体組成物の流動性を改良して投薬の精度を改良するために添加しうる。流動促進剤として機能しうる賦形剤には、コロイド状二酸化珪素、三珪酸マグネシウム、粉末セルロース、でんぶん、タルク及び三塩基性リン酸カルシウムが含まれる。

【0030】

錠剤のような調剤が粉末組成物の圧縮により製造される際には、組成物は穿孔機及びダイにより圧力を受ける。ある種の賦形剤及び活性成分は穿孔機及びダイの表面に付着する傾向を有するので、製品にくぼみができたりその他の表面の凹凸ができたりしうる。滑剤は、付着性を低下させ製品をダイから容易に剥離するために組成物に添加しうる。滑剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、グリセリルモノステアレート、グリセリルパルミトステアレート、硬化ヒマシ油、硬化植物油、鉛油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク及びステアリン酸亜鉛が含まれる。香料添加剤及び調味料は患者にとって調剤の口当たりをよくする。本発明の組成物に含まれうる医薬品の一般的な香料添加剤及び調味料には、マルトール、バニリン、エチルバニリン、メントール、クエン酸、フル酸、エチルマルトール、及び酒石酸が含まれる。本発明の経口投与される配合物はまた、薬学的に味のよい調剤を提供するために任意に1種以上の甘味剤及び1種以上の香料添加剤を含みうる。組成物は更に、それらの概観を改良するために、及び/又は製品及び単位調剤の患者の識別を容易にするためにいずれかの薬学的に許容しうる着色剤を

10

20

30

40

50

用いて着色しうる。

賦形剤の選択及び使用量は、経験及びこの分野の標準的な手順及び参考資料の考察に基づいて製剤科学者により容易に決定されうる。本発明の固体組成物には、粉末、顆粒、凝集塊及び圧縮組成物が含まれる。本発明の好ましい経路は経口である。調剤は便宜上単位調剤の形で提供され、薬剤技術において公知の方法のいずれかにより調製されうる。調剤の形には、錠剤、丸薬、粉末、カプレット、顆粒、カプセル、小袋、トローチ及びひし形キャンデーのような固体調剤の形が含まれる。本発明の特に好ましい調剤の形は錠剤である。

【0031】

神経病の状態の治療における塩の形のDPBの予防的又は治療的用量の大きさは、典型的には神経病の状態の重症度及び種類に伴って変化する。用量、ことによると投与回数はまた、患者の年齢、体重、反応、及び過去の病歴に従って変化しうる。適する投与計画は、例えば、文献に報告され、Physician's Desk Reference(登録商標)において推薦された投薬量に従ってそのような因子を正当に考慮して、当業者により容易に選択されうる。

本発明の一実施態様においては、塩の形のDPB(例えば、NaDPB)は経口的に単回投与される。好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、約0.5乃至約100mg/kgの投薬量が経口的に投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、約2乃至約25mg/kgの投薬量が経口的に投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、約3乃至約15mg/kgの投薬量が経口的に投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、約5乃至約10mg/kgの投薬量が経口的に投与される。

好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、60kgの患者に1日当たり約30乃至約3,000mgの量が投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、1日当たり約60乃至約1,500mgの量が経口的に投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、1日当たり約150乃至900mgの量が経口的に投与される。更に好ましくは、5,5-ジフェニルバルビツル酸ナトリウムは、1日当たり約300乃至600mgの量が経口的に投与される。

【0032】

本発明の別の実施態様においては、塩の形のDPBは経口的に毎日、約1乃至約2,000mg、好ましくは約50乃至約1,000mg、更に好ましくは約100乃至750mg、最も好ましくは約200乃至約500mgの量が投与される。

本発明は、治療的に安全で有効な用量のDPBで神経病の状態を治療する方法を含む。したがって、本発明の別の実施態様においては、塩の形のDPBは約1週間のサイクルで毎日(例えば、1週間連続して1日に1回)投与される。本発明の更に別の実施態様においては、塩の形のDPBは約2週間のサイクルで毎日(例えば、2週間連続して1日に1回)投与される。本発明は更に、DPB塩の投与サイクルの頻度、数、及び長さを増大させうる。本発明の更に別の実施態様においては、DPB塩は毎日より多くの回数、ならびに典型的には内在する神経病の状態を治療するのに十分なサイクル数投与される。

前述の投与量及び頻度は、本明細書において使用されている“治療的に有効な”、“予防的に有効な”、及び“治療的又は予防的に有効な”という用語に含まれる。DPB塩の量に関して使用される場合には、これらの用語は更に、内在する神経病の状態に付随する副作用を低下、阻止、又は除去するDPB塩の量を含む。

本発明によれば、静脈内(IV)投与と比較した経口投与されたDPB塩の所与の時間におけるAUCにより測定された、DPB塩の経口投与時のDPBの絶対的バイオアベイラビリティは、少なくとも約55%、65%、75%、又は85%である。

本発明の薬学的組成物は、空腹時にヒトに投与されうる。本発明の組成物はまた食後にもヒトに投与されうる。

【0033】

本発明は、適量の塩の形のDPBの患者への投与を簡単にするキットを含みうる。本発明の典型的なキットは単離されたDPBの塩、及び薬学的に許容しうる賦形剤の調剤を含む。

10

20

30

40

50

一実施態様においては、本発明は、a)5,5-ジフェニルバルビツル酸を有機溶剤及び塩基と混合して5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を形成する工程、及びb)5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を単離する工程を含む、塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を含む薬学的組成物を調製する方法を提供する。

別の実施態様においては、本発明は、a)5,5-ジフェニルバルビツル酸を、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、エタノール、n-プロピルアルコール、エチレングリコール、1,3-ブタンジオール、エチレングリコールモノメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾリン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトニトリル及びそれらの組み合わせからなる群から選択される有機溶剤中に溶解させる工程、b)塩基性溶液を有機溶剤に添加する工程、即ち、水酸化ナトリウム溶液、水酸化カリウム溶液及び水酸化リチウム溶液からなる群から選択される1種以上の塩基性溶液を溶解された5,5-ジフェニルバルビツル酸の溶液に添加して5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を形成する工程、及びc)塩の形の5,5-ジフェニルバルビツル酸を単離する工程を含む薬学的組成物を調製する方法を提供する。好ましくは、塩は5,5-ジフェニルバルビツル酸のナトリウム塩である。

【0034】

5,5-ジフェニルバルビツル酸の溶解工程は種々の溶剤中で実施されうる。使用する溶剤の例には、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン及びジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン及びジクロロベンゼンのような芳香族炭化水素、エタノール、n-プロピルアルコール、エチレングリコール、1,3-ブタンジオール及びエチレングリコールモノメチルエーテルのようなアルコール、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン及びN,N-ジメチルイミダゾリンのようなアミド、ジメチルスルホキシド及びスルホランのような硫黄を含む炭化水素、及び水、又はアセトニトリル等のような極性非プロトン溶剤が含まれる。好ましくは、有機溶剤はテトラヒドロフランである。

前述の反応においては、約1:1のモル比の5,5-ジフェニルバルビツル酸及び塩基が使用される。反応は、当業者により使用する塩基及び使用する溶剤に応じて調整される温度において実施される。

単離工程は濾過により実施されうる。当業者により他の便利な方法も採用されうる。任意に、沈殿は攪拌及び冷却により高められる。好ましくは、溶液は約4℃に冷却される。好ましくは、溶液は室温において約2時間攪拌した後、4℃に冷却される。好ましくは、本発明は更に、単離された5,5-ジフェニルバルビツル酸の塩を洗浄する工程を含む。

【0035】

DPB塩の純度は少なくとも約90%である。純度は少なくとも95%、97%、又は99%である。この純度とは、DPB塩をDPB塩及び遊離酸の総量で割った割合を言及する。実質的に純粋なDPB塩は、少なくとも約90%の純度のそれである。

患者に投与されるDPBのナトリウム塩の正確な量は、病気の程度及び患者の寸法に依存して変化しうる。通常の体重(~60kg)の成人は、約0.5乃至約50mg/kgの投薬量から開始しうる。好ましくは、DPBのナトリウム塩の量は約2乃至約25mg/kgである。更に好ましくは、DPBのナトリウム塩の量は約3乃至約15mg/kgである。更に好ましくは、DPBのナトリウム塩の量は約5乃至約10mg/kgである。錠剤、カプセル、ひし形のキャンデー及びその他の調剤の形は、好ましくは単位投薬量のDPBのナトリウム塩を含む。

患者に単回投与される本発明の薬学的組成物の日用量は、約30乃至約3,000mgでもよい。好ましくは、日用量は約60乃至約1,500mgである。更に好ましくは、日用量は約150乃至約900mgである。更に好ましくは、日用量は約300乃至約600mgである。

10

20

30

40

50

本発明の実施態様は、ジフェニルバルビツル酸の塩を含む固体の薬学的経口剤形に関する。本発明は、塩基の添加によりDPBの塩を製造するために塩基をジフェニルバルビツル酸に添加することを含む方法を提供する。本発明は、固体調剤を製造するためにDPB塩及び溶剤を配合することを含む医薬品を製造する方法に関する。本発明は、DPB塩を臨床的に許容しうる用量の固体調剤の形で哺乳動物に経口投与することを含む方法を含む。用量は、DPBの血漿中濃度を少なくとも約25 μg/mLにしうる。投与方法は治療効果を生み出す。用量は神経防護作用を提供するのに有効でありうる。組成物の有効量とは、宿主に所望の薬学的効果を生み出すそれである。

【0036】

本発明の実施態様は、ジフェニルバルビツル酸のナトリウム又はカリウム塩を含む固体の薬学的経口剤形に関する。本発明による方法は、遊離酸としてのDPBをナトリウム又はカリウム塩に変換することを含む。本発明は、固体調剤を製造するためにDPB塩(塩はナトリウム又はカリウム塩である)及び溶剤を配合することを含む医薬品の製造方法を提供する。本発明は、DPB塩を所望の薬学的効果を得るのに有効な量の固体調剤の形で哺乳動物に経口投与することを含む神経疾患を治療する方法に関する。疾患は、痙攣、発作、筋硬直、神経ひずみ及び不安のような緊張又はストレス状態又は神経機能障害でもよい。組成物はてんかんの治療のため又は神経保護薬として使用でき、外科手術を受ける個体又は心房細動、一過性脳虚血発作、脳虚血、頭部外傷、又はその他の急性神経損傷の経験があるか危険を有する個体に投与されうる。薬学的組成物は、コーティングされうる錠剤、又は硬質又は軟質のカプセルでもよい。用量は少なくとも約0.5、1、5、10、又は15 mg/kg/日でもよく、DPBの血漿中濃度を少なくとも約10 μg/mLにしうる。

固体の薬学的経口剤形の形で使用される本発明のDPB塩は、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウム)、アンモニア等のような適する塩基から誘導される塩を含む薬学的に許容しうる塩でもよい。これらの塩の形のすべては、適する塩基を遊離酸の形の化合物と反応させることにより対応する化合物から従来の手段により調製されうる。塩は賦形剤と混合されて固体調剤に形成されうる。

【0037】

本発明の組成物及び方法は、DPBの遊離酸を用いる場合より実質的に少ない、許容しうる患者間及び患者内変動で、多様な患者の集団(雌雄、老若)の治療を可能にする。本発明は、DPBの血漿中濃度により測定されるように改良された有効バイオアベイラビリティを提供する。本発明は、遊離酸の同一用量及び配合物が提供するより高い血漿中濃度(AUC及び/又はC_{max})を短時間(~8、12、18、又は24時間)に提供しうる。方法は、より高用量の遊離酸と同程度の血漿中濃度を短時間に提供しうる。

本発明によるDPBの標的治療血中濃度を達成する方法は、単離されたDPBのナトリウム塩を投与することを含む。治療血中濃度は、AUC又はC_{max}により測定してもよく、DPB遊離酸に関して測定された濃度より高い。DPBの標的血中濃度を得るために投与されるDPB塩の量は、DPB遊離酸に関して必要とされる量より少なくとも約10%、20%、30%、40%又は50%少ないかもしれない。所与の血中濃度に必要なDPB塩の量は、同一血中濃度に必要なDPB遊離酸の量の約1/5、1/4、1/3、又は1/2より少ないかもしれない。

本発明の方法及び組成物は、約10~125、25~100、又は40~80 μg/mLのDPBの血漿中濃度を生み出すのに有効である。

本発明を一般的に記載してきたが、指示がなければ單に説明のためのみに提供され、本発明又はそのいずれかの実施態様を限定する意図がない以下の実施例を参照することにより同じことがよりよく理解されるであろう。

【実施例1】

【0038】

塩の形のDPBの調製ナトリウム塩

原料：

10

20

20

30

40

50

【0039】

【表1】

化合物	分子量	質量(g)	ミリモル	体積
DPB	280	46.35	166	
NaOH	40	6.60	165	
THF				1,500mL+150mL
脱イオン水				25mL

THF:テトラヒドロフラン

10

【0040】

方法:

DPBを1,500mLのTHFに溶解させた。混濁液を折りたたみ濾紙で濾過した。150mLのTHF及び25mLの水の混合物に溶解させることにより水酸化ナトリウム溶液を調製した。水酸化ナトリウム溶液を0.5時間にわたってDPB溶液に滴下した。DPBのナトリウム塩が形成され、溶液から沈殿した。混合物を室温において約2時間攪拌し、次いで4℃に冷却し、その温度で更に2時間攪拌した。生成物を濾過して冷たいTHFで洗浄した。42.57gの湿った生成物が得られた。回収した塩を真空オーブン中50℃で乾燥させ、40.12gの恒量が得られた。收率:80%。

カリウム塩

20

原料:

【0041】

【表2】

化合物	分子量	質量(g)	ミリモル	体積
DPB	280	9.18	32.8	
KOH	56.1	2.16	32.8	
THF				300mL+30mL
脱イオン水				5mL

THF:テトラヒドロフラン

30

【0042】

方法:

DPBを300mLのTHFに溶解させた。混濁液を折りたたみ濾紙で濾過した。30mLのTHF及び5mLの水の混合物に溶解させることにより水酸化カリウム溶液を調製した。水酸化カリウム溶液を0.5時間にわたってDPB溶液に滴下した。DPBのカリウム塩が形成され、溶液から沈殿した。混合物を室温において約2時間攪拌し、次いで4℃に冷却し、その温度で更に2時間攪拌した。生成物を濾過して冷たいTHFで洗浄した。10.11gの湿った生成物が得られた。回収した塩を真空オーブン中50℃で恒量が得られるまで乾燥させた。收率:96.9%。

40

リチウム塩

原料:

【0043】

【表3】

化合物	分子量	質量(g)	ミリモル	体積
DPB	280	0.972	3.31	
LiOH·H ₂ O	41.96	0.142	3.31	
THF				30mL+3mL
脱イオン水				1mL

THF:テトラヒドロフラン

【0044】

10

方法:

DPBを300mLのTHFに溶解させた。混濁液を折りたたみ濾紙で濾過した。3mLのTHF及び1mLの水の混合物に溶解させることにより水酸化リチウム溶液を調製した。水酸化リチウム溶液を0.5時間にわたってDPB溶液に滴下した。DPBのリチウム塩が形成され、溶液から沈殿した。混合物を室温において約2時間攪拌し、次いで4℃に冷却し、その温度で更に2時間攪拌した。生成物を濾過して冷たいTHFで洗浄した。0.92gの湿った生成物が得られた。回収した塩を真空オーブン中50℃で恒量が得られるまで乾燥させた。収率:97.2%。

【実施例2】

【0045】

20

DPBナトリウムの更なる調製

実施例1においては、DPBをTHFに溶解させた後、等モル量の水酸化ナトリウム水溶液を添加した。この実施例においては、水酸化ナトリウムのエタノール溶液を用いる(即ち、NaOHの10%エタノール溶液を調製する)。

方法(THF中における合成):

DPB(7.0g)を室温において70mLのTHFに溶解させた。溶液に、1gのNaOH(ペレット)を10mLの無水エタノールに溶解させた溶液を添加した。得られた溶液を室温で攪拌した。濁りが直ちに観察され、数分以内に大量の沈殿が検出された。次いで混合物を室温において更に2時間攪拌した。次いで生成物を濾過して15mLのTHFで洗浄した。湿った生成物を減圧下105℃で乾燥させた。定量的な量のDPBが得られた。生成物の純度は99.2%であり、カール・フィッシャー法による水の量は1.26%であった。

30

方法(エタノール中における合成):

DPB(1.2g)を無水エタノールに懸濁させ、0.17gのNaOHペレットを室温において添加した。混合物を約0.5時間攪拌して完全に溶解させた。更に2時間攪拌した後、エタノールの半量を蒸発させて(40℃及び10⁴Pa)DPB及びNaOHを濃縮し、生成物を沈殿させた。次いで混合物を7℃に冷却し、生成物を濾過した。生成物の溶解を回避するために、ケークは洗浄しなかった。定量的な収量及び99.1%の純度が得られた。

【実施例3】

【0046】

40

塩の形のMMMDPBの調製ナトリウム塩

22g(6.8ミリモル)のMMMDPBを330mLのt-ブチルメチルエーテル及び10mLのメタノール中に懸濁させた。懸濁液を60℃に加熱し、その温度で30分間攪拌した。次いで、13mLのナトリウムメトキシドの30%溶液を滴下した。添加中に懸濁液は透明な溶液に変わり、少しの後生成物は沈殿し始めた。塩基の添加が完了した後、反応混合物を室温冷却し、更に4時間攪拌した。濾過後に非常に微細な結晶のナトリウム塩が得られた。

生成物(NaMMMDPB)を真空オーブン中60℃において3時間乾燥させた。18.4gの乾燥したナトリウム塩18.4gが得られ、その純度はHPLCにより98.6%であると測定された。収率:78.4%。

【実施例4】

50

【0047】

MMMDPBのナトリウム塩はMMMDPB及びDPBのバイオアベイラビリティを増大させない

この研究は、イヌにおけるMMMDPB(30 mg/kg)及びMMMDPBのナトリウム塩(30 mg/kg)の経口投与後のMMMDPB及びDPBの薬物動態学を比較する。MMMDPB又はMMMDPBのナトリウム塩のいずれかをカルボキシメチルセルロース(CMC)の2%(w/v)水溶液に懸濁させることによりMMMDPB及びMMMDPBのナトリウム塩の経口懸濁液を調製した。単回の強制経口投与によりMMMDPB又はMMMDPBのナトリウム塩の経口懸濁液を8匹のビーグル犬に投与した。

投与前及び投与の0.25、0.5、1、2、3、4、6、9、12、15、18、及び24時間後に血液試料を採取した。静脈血(~1mL)を採取してヘパリンリチウム(抗凝血剤)中に回収する。血液試料を冷凍遠心器中で回転させ、血漿を分析前に-80°で貯蔵した。Tandem Mass Spectrometry検出器(LLOQ = 0.25 μg/mL)を具備するHPLCを用い血漿中のMMMDPB及びDPBの量を測定した。ピーク面積比(検体/内部標準)対較正基準の呼称濃度の加重(1/C₂)最小自乗線形回帰分析を用い較正曲線を求めた。濃度は、実験で確定した較正曲線の内挿により求めた。回帰及び図は、PE Sciex Analyst Version 1.2ソフトウェアによりもたらされた。

血漿試料は、Tandem Mass Spectrometry検出器を具備するHPLC法で分析する前に、解凍して2mLのアセトニトリルで固相抽出した。クロマトグラフィーの条件は以下のとおりであった。

クロマトグラフィー様式 :	逆相
定組成/勾配様式 :	定組成
移動相流速 :	1 mL/分
背圧 :	(約) 14 MPa
自動採取器体積上昇 :	1,000 μl
カラム :	Zorbax SBC18
保持時間 :	2.15分(DPB) 3.46分(MMMDPB)

【0048】

ビーグル犬におけるMMMDPBの単回経口投与(30 mg/kg)後のMMMDPB及びDPBの平均血漿中濃度(図1)は、MMMDPBのナトリウム塩のそれら(図2)よりわずかに高い。ビーグル犬におけるNaMMMDPBの単回静脈内注入(15 mg/kg)後のMMMDPB及びDPBの平均血漿中濃度は図3に示される。

表4は、ビーグル犬におけるMMMDPB及びNaMMMDPBの経口投与及びNaMMMDPBの静脈内投与(30 mg/kg経口、15 mg/kg静脈内、n=8)後のMMMDPB及びDPBの平均薬物動態パラメータを要約する。

MMMDPBのAUC_{0-t}及びC_{max}は、MMMDPBのナトリウム塩の経口投与後のほうがMMMDPBの経口投与後より低かった(29.44 μg・時間/mL対57.41 μg・時間/mL及び6.45 μg/mL対10.22 μg/mL)(表4を参照されたい)。

DPBのAUC_{0-t}及びC_{max}は、同様にMMMDPBのナトリウム塩の経口投与後のほうがMMMDPBの経口投与後より低かった(135.10 μg・時間/mL対193.18 μg・時間/mL及び1.57 μg/mL対13.91 μg/mL)(表4を参照されたい)。

MMMDPBの平均経口バイオアベイラビリティは、NaMMMDPBの投与後の60%(34~99%)に対してMMMDPBの投与後は107%(43~177%)であった。換言すれば、MMMDPBの経口投与後のMMMDPBの絶対的バイオアベイラビリティ(即ち、F値)は1.07である。MMMDPBのナトリウム塩の経口投与後のMMMDPBのF値は0.60である。データは、MMMDPBの塩の形(即ち、ナトリウム塩)がMMMDPB及びDPBのバイオアベイラビリティを増大させないことを示す。

【0049】

10

20

30

40

【表4】

ビーグル犬におけるMMMDPB及びNaMMMDPBの経口投与及びNaMMMDPBの静脈内投与(30mg/kg経口、15mg/kg静脈内、n=8)後のMMMDPB及びDPBの平均薬物動態パラメータ

薬物	経路	投与量	検体	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{0-t} (μ g・時間/mL)	t _{1/2} (時間)	F
MMMDPB	経口	30mg/kg	MMMDPB	10.22	3.25	57.41	2.59	1.07
MMMDPB	経口	30mg/kg	DPB	13.91	9.39	193.18	4.59	
NaMMMDPB	経口	30mg/kg	MMMDPB	6.45	1.04	29.44	2.71	0.60
NaMMMDPB	経口	30mg/kg	DPB	11.57	7.28	135.10	3.15	3.15
NaMMMDPB	静脈内注入	15mg/kg	MMMDPB	21.91	0.113	26.17	0.78	---
NaMMMDPB	静脈内注入	15mg/kg	DPB	8.60	3.13	59.43	2.26	---

Fは絶対的バイオアベイラビリティである

10

20

30

【0050】

したがって、これらのデータは、MMMDPBのナトリウム塩の経口投与がDPBのバイオアベイラビリティを増大させないことを示す。

【実施例5】

【0051】

DPBのナトリウム塩はDPBのバイオアベイラビリティを増大させる

本出願人らは、イヌにおいてDPBの直接投与による血管へのDPBの送達を調べ、塩の形のDPBの場合と比較した。この研究は、ビーグル犬におけるDPB(75mg/kg)又はDPBのナトリウム塩(75mg/kg)の単回経口投与後のDPBの薬物動態学を比較した。単回の強制経口投与によりDPB及びDPBのナトリウム塩を28匹のビーグル犬に投与した(n=28)。投与前及び投与の0.5、1、2、3、4、6、12、18、24、36及び48時間後に血液試料を採取した。HPLCを用い血漿中のDPBの量を測定した(LLOQ=0.25 μ g/mL)。

ビーグル犬におけるDPBの単回経口投与(75mg/kg、n=8)後のDPBの平均血漿中濃度(図4)は、DPBのナトリウム塩(75mg/kg、n=8)のそれら(図5)より有意に低い。ビーグル犬におけるNaDPBの単回静脈内注入(75mg/kg、T=30分、n=4)後のDPBの平均血漿中濃度は図6に示される。

表5は、ビーグル犬におけるDPB及びNaDPBの経口投与及びNaDPBの静脈内投与(75mg/kg、n=28)後のDPBの平均薬物動態パラメータを要約する。

DPBのAUC_{0-t}は、DPBのナトリウム塩の経口投与後のほうがDPBの経口投与後より大きかった(~4倍)(882.8 μ g・時間/mL対222.1 μ g・時間/mL)(表5を参照されたい)。

DPBのC_{max}は、DPBのナトリウム塩の経口投与後のほうがDPBの経口投与後より大きかった(~3倍)(54.2 μ g/mL対18.7 μ g/mL)(表5を参照されたい)。

【0052】

40

50

【表5】

ビーグル犬におけるDPB及びNaDPBの経口投与及びNaDPBの静脈内投与(7.5 mg/kg、n=28)後のDPBの平均薬物動態パラメータ

薬物	経路	投与量	検体	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{0-t} (μ g・時間/mL)	t _{1/2} (時間)
DPB	経口	75mg/kg	DPB	18.7	6.5	222.1	4.0
NaDPB	経口	75mg/kg	DPB	54.2	7.8	882.8	5.9
NaDPB	静脈内注入	75mg/kg	DPB	95.7	0.5	1,574.0	6.0

【0053】

10

これらのデータは、DPBのナトリウム塩の投与がDPBのバイオアベイラビリティを増大させることを示す。DPBの平均AUC_{0-t}及びC_{max}は、NaDPBの経口及び静脈内投与後のはうがDPBの経口投与後より大きかった。NaDPBの投与後のDPBの絶対的バイオアベイラビリティは約58%であった。

本発明の研究においては、等量のDPBのナトリウム塩及びDPB(即ち、7.5 mg/kg)を投与したことにより注目されたい。ナトリウムの分子量を考慮すると、DPBはDPBのナトリウム塩と比較してモル数は6%大きい。この差にもかかわらず、驚くべきことにDPBのナトリウム塩の場合のAUC_{0-t}及びC_{max}が有意に増大することが観察された。

【実施例6】

【0054】

20

DPBのナトリウム塩はDPBのバイオアベイラビリティを増大させる

本出願人らは、DPB及びDPBのナトリウム塩の経口投与後の種々の時間(24、36及び48時間)におけるDPBのAUC_{0-t}を計算した。データを以下の表6に要約する。

【0055】

【表6】

ビーグル犬におけるDPB及びNaDPBの経口投与及びNaDPBの静脈内投与(7.5 mg/kg、n=28)後の種々の時間(24、36及び48時間)におけるDPBのAUC

薬物	経路	投与量	検体	AUC ₀₋₂₄ (μ g・時間/mL)	AUC ₀₋₃₆ (μ g・時間/mL)	AUC ₀₋₄₈ (μ g・時間/mL)
DPB	経口	75mg/kg	DPB	230.7	234.4	234.4
NaDPB	経口	75mg/kg	DPB	882.8	962.5	962.5
NaDPB	静脈内注入	75mg/kg	DPB	1,411.5	1,603.5	1,615.4

【0056】

30

これらのデータは、DPBのナトリウム塩の経口投与が、DPBの経口投与後と比較して平均AUC₀₋₂₄、AUC₀₋₃₆及びAUC₀₋₄₈を増大させることを示す。

【実施例7】

【0057】

DPBおよびナトリウム塩の形のDPBの投与

本出願人らは、DPBの直接投与による血管へのDPBの送達を調べ、DPBのナトリウム塩の場合と比較した。この研究は、ラットにおけるDPB(15.0 mg/kg)又はDPBのナトリウム塩(15.0 mg/kg)の経口投与後のDPBの薬物動態学を比較した。単回の強制経口投与によりDPB及びDPBのナトリウム塩を54匹のラットに投与した(n=54)。各治療後動物から頸静脈を経て血液試料(各々約0.5 mL)を採取し、回収した。投与前、投与の0、0.5、1、2、3、4、6、12、18、24、36及び48時間後の完全な時点を提供するために、投与後の種々の時間に3種のラット/性/時点の群からの血液試料を回収した。各血液試料をヘパリンリチウムを含む管に回収し、試料を冷凍遠心器中で回転させた。得られた血漿を分析前に-80度貯蔵した。HPLCを用い血漿中のDPBの量を測定した(LLOQ = 0.25 μ g/mL)。

Sprague-DawleyラットにおけるDPBの単回経口投与(15.0 mg/kg、n=18)後のDPBの平

50

均血漿中濃度(図7)は、DPBのナトリウム塩(150mg/kg, n=18)のそれら(図8)より有意に低い。Sprague-DawleyラットにおけるNaDPBの単回静脈内注入(150mg/kg, T=30分, n=18)後のDPBの平均血漿中濃度は図9に示される。

【0058】

表7は、Sprague-DawleyラットにおけるDPB及びNaDPBの経口投与及びNaDPBの静脈内投与(150mg/kg, n=72)後のDPBの平均薬物動態パラメータを要約する。DPBに関するAU_{C_{0-t}}及びC_{max}は、NaDPBの経口及び静脈内投与後のほうがDPBのそれより大きかった。

AUC_{0-t}及びC_{max}は、メスにおけるほうがオスのそれより大きかった。表7に示されるように、DPBのAUC_{0-t}は、DPBのナトリウム塩の経口投与後のほうがDPBの経口投与後よりオス(~4.5倍)においてもメス(~2倍)においても大きかった(3,414.7μg・時間/mL対775.5μg・時間/mL及び4,037.6μg・時間/mL対1,945.9μg・時間/mL)(表7を参照されたい)。

DPBのC_{max}は、DPBのナトリウム塩の経口投与後のほうがDPBの経口投与後よりオス(~2.5倍)においてもメス(~1.5倍)においても大きかった(86.9μg/mL対38.3μg/mL及び104.5μg/mL対74.0μg/mL)(表7を参照されたい)。

AUC_{0-t}及びC_{max}は、静脈内投与後のほうが経口投与後よりわずかに大きかった。

NaDPBの経口投与後のオスにおけるNaDPBの絶対的バイオアベイラビリティ(F)は70.6である。DPBのナトリウム塩の経口投与後のメスにおけるNaDPBのF値は87.7である。これらのデータは、塩の形のDPB(即ち、NaDPB)がDPBの絶対的バイオアベイラビリティを非常に増大させることを示す。

【0059】

【表7】

Sprague-DawleyラットにおけるDPB及びNaDPBの経口投与及びNaDPBの静脈内投与(150mg/kg, n=72)後のDPBの平均薬物動態パラメータ

薬物	経路	投与量 (mg/kg)	検体	性	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{0-t} (μg・時間/mL)	t _{1/2} (時間)	F
DPB	経口	150	DPB	オス	38.3	6	775.5	6.6	---
				メス	74.0	12	1,945.9	33.2	---
NaDPB	経口	150	DPB	オス	86.9	18	3,414.7	17.6	70.6
				メス	104.5	12	4,037.6	32.9	87.7
NaDPB	静脈内 注入	150	DPB	オス	184.1	1	4,028.3	24.2	---
				メス	173.8	2	4,328.0	26.8	---

Fは絶対的バイオアベイラビリティである

【0060】

要するに、これらのデータは、DPBのナトリウム塩の投与がDPBの絶対的バイオアベイラビリティを非常に増大させることを示す。

【実施例8】

【0061】

DPBのナトリウム塩はDPBのバイオアベイラビリティを増大させる

本出願人らは、DPB及びDPBのナトリウム塩の経口投与後の種々の時間(24、36及び48時間)におけるDPBのAUC_{0-t}を計算した。データは以下の表8に要約する。

【0062】

10

20

30

40

50

【表8】

Beagle DogsにおけるDPB及びNaDPBの経口投与(75mg/kg、n=28)後の種々の時間(24、36及び48時間)におけるDPBのAUC

薬物	経路	投与量 (mg/kg)	検体	性	AUC ₀₋₂₄ (μ g・時間/ mL)	AUC ₀₋₃₆ (μ g・時間/ mL)	AUC ₀₋₄₈ (μ g・時間/ mL)
DPB	経口	150	DPB	オス	623.1	757.1	775.5
				メス	1,211.4	1,596.4	1,945.9
NaDPB	経口	150	DPB	オス	1,714.7	2,720.2	3,414.7
				メス	1,990.7	3,129.5	4,037.6
NaDPB	静脈内 注入	150	DPB	オス	3,158.1	4,607.5	5,686.3
				メス	3,401.8	4,757.2	5,876.0

【0063】

これらのデータは、DPBのナトリウム塩の経口投与が、DPBの経口投与後と比較して平均AUC₀₋₂₄、AUC₀₋₃₆及びAUC₀₋₄₈を増大させることを示す。

【実施例9】

【0064】

DPBのナトリウム塩はDPBの脳中濃度を増大させる

この研究においては、本出願人らはDPBの脳中濃度を測定した。各ラットから安樂死後できるだけ迅速に脳を回収した。それらを、DPBの脳組織中濃度を測定する前に - 80 の冷凍庫中に貯蔵した。表9は、Sprague-DawleyラットにおけるDPB及びDPBのナトリウム塩の経口投与後のDPBの脳中濃度を要約する。

Sprague-DawleyラットにおけるDPBの単回経口投与(150mg/kg、n=18)後のDPBの平均脳中濃度(図10)は、DPBのナトリウム塩(150mg/kg、n=18)のそれら(図11)より有意に低い。Sprague-DawleyラットにおけるNaDPBの単回静脈内注入(150mg/kg、T=30分、n=18)後のDPBの平均脳中濃度は図12に示される。

血漿中の場合と同様に、DPBの脳組織中平均濃度は、一般的にNaDPBの投与後オスにおけるよりメスにおけるほうが高い。表9に示されるように、DPBの脳中濃度は、DPBのナトリウム塩の経口投与後のオスにおいてはすべての時間間隔(即ち、24、36及び48時間)においてDPBの経口投与後のそれより高かった(それぞれ29.91 μ g/g対3.09 μ g/g；23.64 μ g/g対3.36 μ g/g；9.46 μ g/g対定量限界以下)(表9を参照されたい)。

DPBの脳中濃度はまた、DPBのナトリウム塩の経口投与後のメスにおいてもすべての時間間隔(即ち、24、36及び48時間)においてDPBの経口投与後のそれより高かった(それぞれ25.90 μ g/g対7.04 μ g/g；28.40 μ g/g対6.84 μ g/g；14.94 μ g/g対5.24 μ g/g)(表9を参照されたい)。

10

20

30

40

50

【0065】

【表9】

Sprague-DawleyラットにおけるDPB及びNaDPBの経口投与及びNaDPBの静脈内投与(150mg/kg、n=72)後の種々の時間(24、36及び48時間)におけるDPBの平均脳中濃度(μg/g)

薬物	経路	投与量 (mg/kg)	検体	性	時間(時間)			
					18	24	36	48
DPB	経口	150	DPB	オス	-	3.09	3.36	BQL
				メス	-	7.04	6.84	5.24
NaDPB	経口	150	DPB	オス	-	29.91	23.64	9.46
				メス	-	25.80	28.40	14.94
NaDPB	静脈内 注入	150	DPB	オス	41.18	35.62	27.51	---
				メス	36.09	40.74	21.86	---

BQL：定量限界以下、測定されず

【0066】

これらのデータは、DPBのナトリウム塩の投与が迅速かつ比較的広範囲に消化器系から吸収され、DPBの脳へのバイオアベイラビリティを、DPBの遊離酸の形の経口投与後に見られるそれより少なくとも数倍増大させることを示す。

当業者は、本明細書に記載されている本発明の特定の実施例と等価な多くのものを認めか、通常の実験程度で解明しうるであろう。本出願に引用された印刷物の開示は、そのすべてが参考として本明細書に導入されている。しかしながら、本発明の範囲は前述の特定の実施態様に限定されないことは理解されるべきである。本発明は、特に記載されている以外に実施可能であり、特許請求の範囲内に存在しうる。

【図面の簡単な説明】

【0067】

【図1】ビーグル犬におけるMMMDPBの単回経口投与後のMMMDPB及びDPBの平均血漿中濃度を示す(30mg/kg、n=8)。

【図2】ビーグル犬におけるNaMMMDPBの単回経口投与後のMMMDPB及びDPBの平均血漿中濃度を示す(30mg/kg、n=8)。

【図3】ビーグル犬におけるNaMMMDPBの単回静脈内注入後のMMMDPB及びDPBの平均血漿中濃度を示す(15mg/kg、T=15分、n=8)。

【図4】ビーグル犬におけるDPBの単回経口投与後のDPBの平均血漿中濃度を示す(75mg/kg、n=8)。

【図5】ビーグル犬におけるNaDPBの単回経口投与後のDPBの平均血漿中濃度を示す(75mg/kg、n=8)。

【図6】ビーグル犬におけるNaDPBの単回静脈内注入後のDPBの平均血漿中濃度を示す(75mg/kg、T=30分、n=4)。

【図7】Sprague-DawleyラットにおけるDPBの単回経口投与後のDPBの平均血漿中濃度を示す(150mg/kg、n=18)。

【図8】Sprague-DawleyラットにおけるNaDPBの単回経口投与後のDPBの平均血漿中濃度を示す(150mg/kg、n=18)。

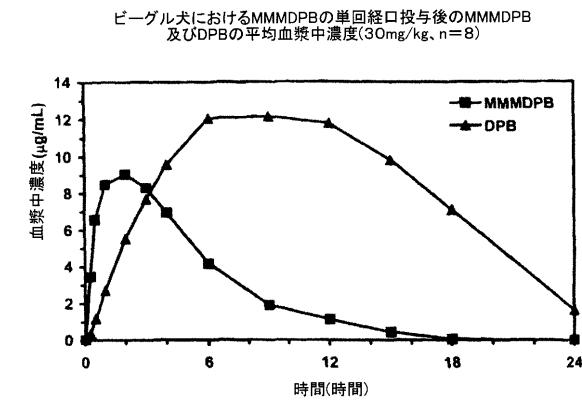
【図9】Sprague-DawleyラットにおけるNaDPBの単回静脈内注入後のDPBの平均血漿中濃度を示す(150mg/kg、T=30分、n=18)。

【図10】Sprague-DawleyラットにおけるDPBの単回経口投与後のDPBの平均脳中濃度を示す(150mg/kg、n=18)。

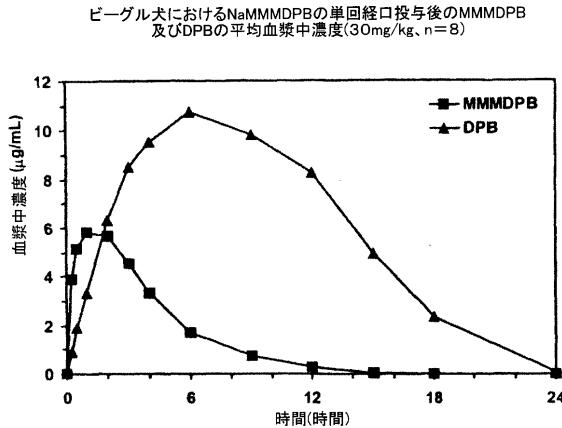
【図11】Sprague-DawleyラットにおけるNaDPBの単回経口投与後のDPBの平均脳中濃度を示す(150mg/kg、n=18)。

【図12】Sprague-DawleyラットにおけるNaDPBの単回静脈内注入後のDPBの平均脳中濃度を示す(150mg/kg、T=30分、n=18)。

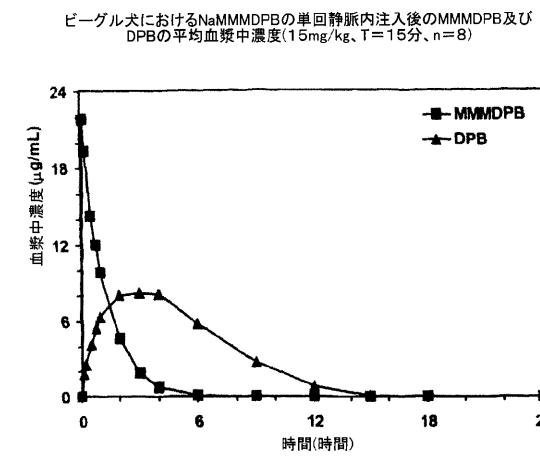
【図1】



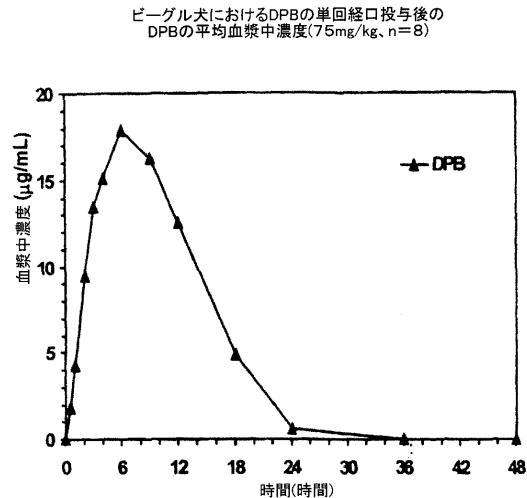
【図2】



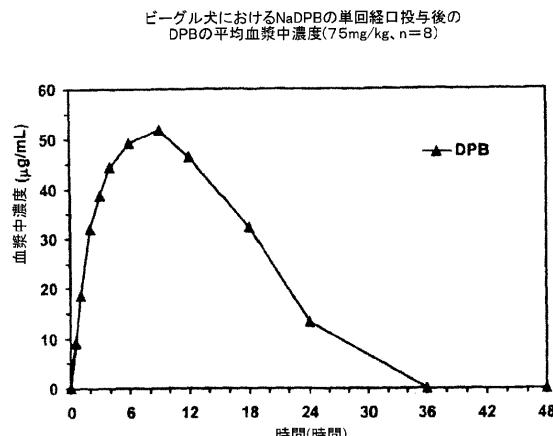
【図3】



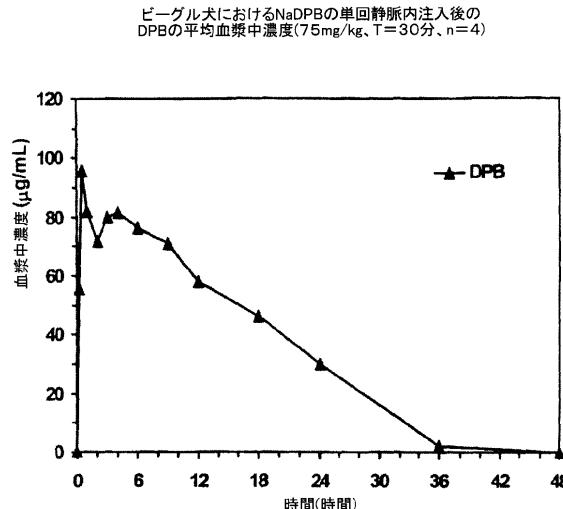
【図4】



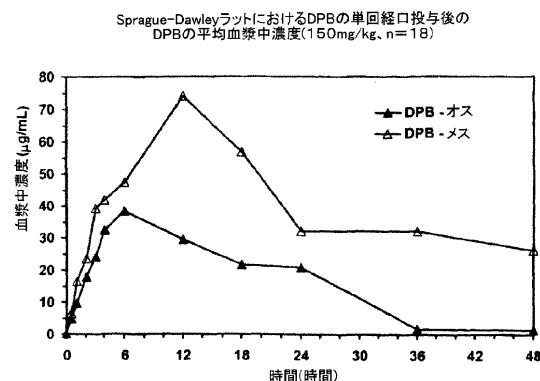
【図5】



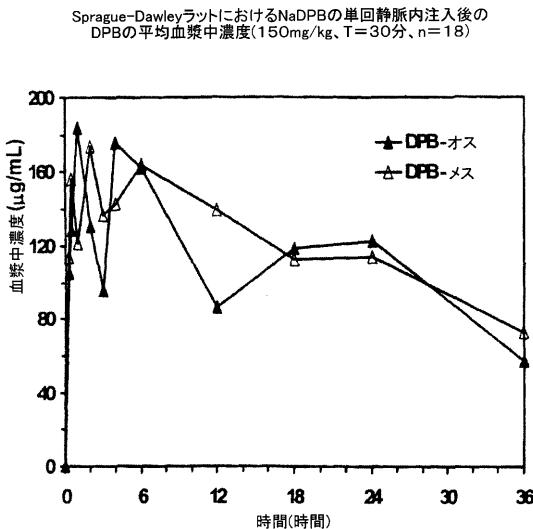
【図6】



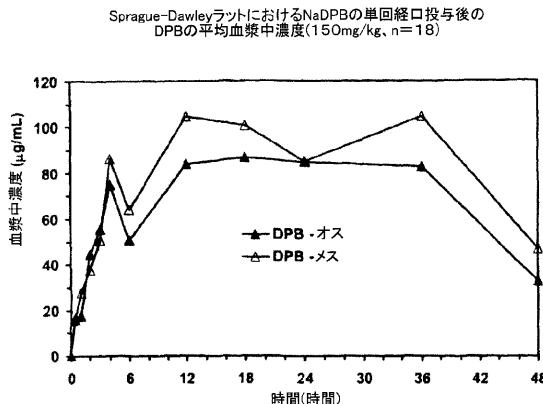
【図7】



【図9】

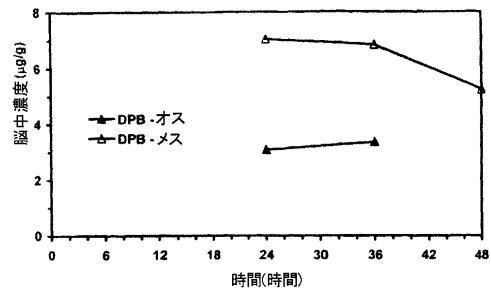


【図8】



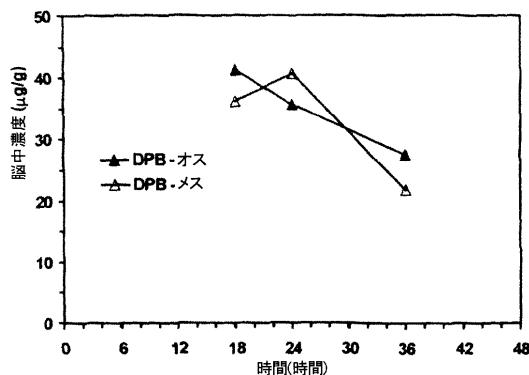
【図 1 0】

Sprague-DawleyラットにおけるDPBの単回経口投与後の
DPBの平均脳中濃度(150mg/kg、n=18)



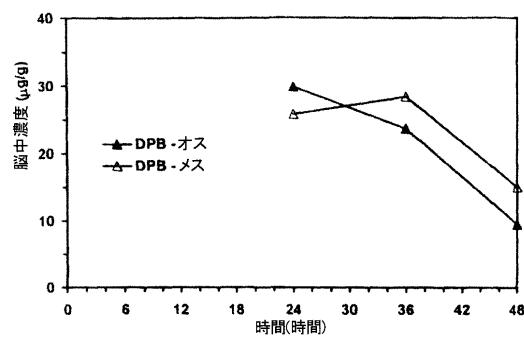
【図 1 2】

Sprague-DawleyラットにおけるNaDPBの単回静脈内注入後の
DPBの平均脳中濃度(150mg/kg、T=30分、n=18)

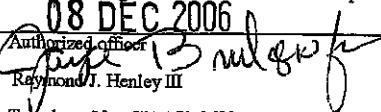


【図 1 1】

Sprague-DawleyラットにおけるNaDPBの単回経口投与後の
DPBの平均脳中濃度(150mg/kg、n=18)



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/28380												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/515(2007.01) A61K 31/515(2007.01)														
USPC: 514/270 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) U.S. : 514/270														
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 practicable, search terms used)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2003/0153589 A1 (MOROS et al.) 14 August 2003 (14.08.03), see the abstract, paragraphs [0011], [0016], [0028], [0031], [0040], [0044] and [0045] and claims 5-10.</td> <td style="padding: 2px;">1, 4-23, 27, 28, 38-43, 49, 52-55, 57, 58 and 69</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">---</td> <td></td> <td style="padding: 2px;">2, 3, 24-26, 29-37, 44-48, 50, 51, 56 and 59-68</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2003/0153589 A1 (MOROS et al.) 14 August 2003 (14.08.03), see the abstract, paragraphs [0011], [0016], [0028], [0031], [0040], [0044] and [0045] and claims 5-10.	1, 4-23, 27, 28, 38-43, 49, 52-55, 57, 58 and 69	---		2, 3, 24-26, 29-37, 44-48, 50, 51, 56 and 59-68	A		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 2003/0153589 A1 (MOROS et al.) 14 August 2003 (14.08.03), see the abstract, paragraphs [0011], [0016], [0028], [0031], [0040], [0044] and [0045] and claims 5-10.	1, 4-23, 27, 28, 38-43, 49, 52-55, 57, 58 and 69												
---		2, 3, 24-26, 29-37, 44-48, 50, 51, 56 and 59-68												
A														
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 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														
Date of the actual completion of the international search 07 November 2006 (07.11.2006)		Date of mailing of the international search report 08 DEC 2006 Authorized officer  Raymond J. Henley III Telephone No. 571-272-0600												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201														

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 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
C 0 7 D 239/62 (2006.01)	C 0 7 D 239/62	

(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,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,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L,S,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 ガットマン ダニエラ

イスラエル 75421 リーション レジオン ハーシュフィールド ストリート 12

(72) 発明者 ヤコビー アグラハム

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07631 エングルウッド オーク トレイル ロード
13

(72) 発明者 モローズ ダニエル

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10538 ラーチモン メイプル アベニュー 19

(72) 発明者 レヴィット バリー

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10543 ママロネック ストーンウォール レーン 16

(72) 発明者 ラットマン ハワード

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10021 ニューヨーク イースト エイティース ストリート 401

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA22 AA29 AA31 AA36 AA54 BB01 CC01 CC45

4C086 AA01 AA02 BC44 GA13 MA01 MA04 MA34 MA35 MA37 MA41

MA43 NA13 NA14 ZA06