

(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2012-509357

(P2012-509357A)

(43) 公表日 平成24年4月19日 (2012.4.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-543763 (P2011-543763)	(71) 出願人	507073918
(86) (22) 出願日	平成21年11月17日 (2009.11.17)		ユセベ ファルマ ソシエテ アノニム
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月4日 (2011.7.4)		ベルギー国、ペー ー 1 0 7 0 プリュ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/065271		ッセル、アレー ド ラ ルシェルシュ
(87) 国際公開番号	W02010/057870		6 0
(87) 国際公開日	平成22年5月27日 (2010.5.27)	(74) 代理人	110000855
(31) 優先権主張番号	08105817.4		特許業務法人浅村特許事務所
(32) 優先日	平成20年11月18日 (2008.11.18)	(74) 代理人	100066692
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 浅村 皓
(31) 優先権主張番号	09100312.9	(74) 代理人	100072040
(32) 優先日	平成21年6月2日 (2009.6.2)		弁理士 浅村 肇
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100163485
			弁理士 渡邊 義敬
		(74) 代理人	100088926
			弁理士 長沼 暉夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-オキソー-1-ピロリジン誘導体を含む持続放出製剤

(57) 【要約】

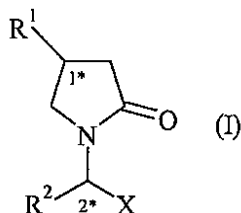
本発明は、活性成分としてレベチラセタム、プリバラセタム又はセトラセタムを含む医薬組成物に関し、本発明は、具体的には、持続放出製剤に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分及び少なくとも 1 種の賦形剤を含む第 1 の層で被覆されている不活性コアを含む粒状物を含む医薬組成物であって、前記第 1 の層は放出制御層で被覆されており、前記活性成分が、式 (I)

【化 1】



10

[式中、

R^1 は H、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル又は $C_{2 \sim 6}$ アルケニルであり；

R^2 は $C_{1 \sim 10}$ アルキル又は $C_{2 \sim 6}$ アルケニルであり；

X は $-CONR^4R^5$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^3$ 又は $-CN$ であり；

R^3 は $C_{1 \sim 10}$ アルキルであり；

R^4 は水素又は $C_{1 \sim 10}$ アルキルであり；

R^5 は水素又は $C_{1 \sim 10}$ アルキルである]

20

の 2 - オキシ - 1 - ピロリジン誘導体である上記医薬組成物。

【請求項 2】

R^1 が水素、n - プロピル又は 2, 2 - ジフルオロビニルであり、 R^2 がエチルであり、X が $-CONH_2$ である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記放出制御層の重量百分率が、前記医薬組成物の重量を基準として、1.0% ~ 60% の範囲に含まれる、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記放出制御層が、アンモニオアルキルメタクリレートエチルアクリレートコポリマー、若しくはエチルアクリレートメチルメタクリレートコポリマー、若しくはエチルセルロース、若しくは 32% ~ 44% の範囲に含まれるレベルのアセチル基を有するセルロースアセテート、又はそれらの混合物である少なくとも 1 種のポリマーを含む、請求項 1、2 又は 3 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 5】

前記放出制御ポリマーが、75000 ~ 200,000 da の範囲に含まれる平均分子量を有し、6% ~ 14% の範囲に含まれるレベルのアンモニオアルキルメタクリレート部分を有するアンモニオアルキルメタクリレートとエチルアクリレートとのコポリマー；又は 2 つのモノマーのモル比が 2 : 1 であり、500,000 ~ 1,000,000 の範囲に含まれる平均分子量を有するエチルアクリレートとメチルメタクリレートのコポリマーから選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 6】

前記放出制御層が、共結合剤、接着防止剤、消泡剤、矯味矯臭剤、色素、可塑剤のような加工助剤、乳化剤又は安定剤などの少なくとも 1 種の賦形剤を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記不活性コアが、0.75 超の真球度を有し、0.5 ~ 1.5 の範囲に含まれる密度を有する球である、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記不活性コアが本質的に微結晶セルロースである、請求項 1 から 7 までのいずれか一

50

項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記不活性コアの平均粒径が 75 ~ 1400 μm である、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記第 1 の層の賦形剤がヒドロキシプロピルメチルセルロース及びタルクを含む、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記粒状物が中間層で被覆されている、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 12】

前記放出制御層で被覆されている前記粒状物が最終層で更に被覆されている、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

外部層が加えられている、請求項 1 から 10 までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン誘導体の経口医薬組成物並びにその製造方法及び治療的使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

(S) - (-) α - エチル - 2 - オキソ - 1 - ピロリジンアセトアミドは、レベチラセタムとしても知られており、以下においてそのように称する。レベチラセタムを中枢神経系 (CNS) の低酸素侵襲及び虚血侵襲の治療及び予防のための保護剤として使用することは、ヨーロッパ特許 EP - B - 0162036 に記載されている。この化合物はてんかんの治療にも用いることができるが、その右旋性エナンチオマーである (R) - (+) - α - エチル - 2 - オキソ - 1 - ピロリジンアセトアミドは、てんかんへの治療効果については活性を完全に欠いていることが実証されている (A. J. GOWER ら、Eur. J. Pharmacol.、222、(1992)、193 ~ 203)。

30

【0003】

公開番号 WO 01 / 62726 の国際特許出願は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン誘導体及びそれらの製造方法を開示している。この出願は特に、ブリバラセタム (brivaracetam) の国際一般名で知られている化合物、(2S) - 2 - [(4R) - 2 - オキソ - 4 - プロピル - ピロリジン - 1 - イル] ブタンアミドを開示している。

【0004】

公開番号 WO 2005 / 121082 の国際特許出願は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン誘導体の製造方法を記載し、特に、セレトラセタム (seletracetam) の国際一般名で知られている、(2S) - 2 - [(4S) - 4 - (2, 2 - ジフルオロビニル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] ブタンアミドの製造方法を開示している。

40

【0005】

したがって、2 - オキソ - 1 - ピロリジン誘導体は、医薬業界において特に有用である。

【0006】

ブリバラセタムは、てんかんの治療に有効である。臨床試験により、続発性全汎化の有無にかかわらず、難治性部分発作起始を有する成人患者の補助療法におけるブリバラセタム (5、20 及び 50 mg / 日) の有効性及び安全性が評価された。ブリバラセタムは、帯状疱疹後神経痛の患者の治療にも有効である。

【0007】

セレトラセタムは、てんかんの治療に有効である。てんかんにセレトラセタムを用いる

50

2つの研究が行われ、3種までの抗てんかん薬を併用投与中の成人の高難治性患者の部分発作起始の補助療法におけるセレトラセタムの有効性及び安全性が評価された。

【0008】

一部の患者では、持続放出製剤の投与が特に望ましいであろう。持続放出製剤は、血漿中 C_{max} と C_{min} の差を小さくすることによって副作用を低減するために有利に使用できるであろう。更に、持続放出製剤は、投与回数を減らすことができるので、患者のコンプライアンスを改善する。

【0009】

同じ製剤を、活性成分の種々の用量に容易に対応させることができれば、これもまた望ましいであろう。

【0010】

更に、摂取の容易な製剤は、小児患者への投与、また、一部の高齢患者への投与に特に望ましいであろう。

【0011】

1日1回の持続放出製剤は、特に望ましいであろう。

【0012】

国際特許出願WO2006/088864及び米国特許出願第US2007/298098号は、レベチラセタム(levetiracetam)を脈動法で送達する、レベチラセタム粒子の第1の群を含む第1の成分と放出調節被膜で被覆されたレベチラセタム粒子の第2の群を含む第2の成分とを含む放出制御組成物を開示している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

驚くべきことに、十分に小さいサイズのペレットから徐放挙動が得られること及び放出制御被膜を使用することによって正確な放出制御が得られることがわかった。

【0014】

本発明の目的の1つは、経口投与によって医薬活性物質の放出を制御でき、その結果、患者に1日により少ない回数で投与する、理想的には1日1回投与することができ、したがって、患者に投与したときに、少なくとも16時間治療効果が得られる医薬組成物である。

【0015】

レベチラセタム、プリバラセタム及びセレトラセタムがBCS Iに分類されることを考慮すれば、持続的な血漿中治療的薬物濃度を得るためには、得られるインビトロでの緩衝化水性媒体への溶出($USP < 711 >$ 装置n°2)が、1時間の溶出後に40%以下、4時間の溶出後に25%~80%、16時間の溶出後に80%以上の薬物放出でなければならない。好ましくは、溶出プロファイルは、1時間の溶出後に35%以下、4時間の溶出後に35%~75%、16時間の溶出後に80%以上である。より好ましくは、1時間の溶出後に30%以下、4時間の溶出後に45%~70%、16時間の溶出後に80%以上の溶出プロファイルである。

【0016】

しかし、レベチラセタム、プリバラセタム及びセレトラセタムは、水溶性が非常に高い(それらの水への溶解度は500mg/mlを超える)。したがって、モノリシックでない形態を用いる場合には特に、総表面積が必然的に劇的に増加するので、このような程度まで放出を遅らせることは自明ではない。

【課題を解決するための手段】

【0017】

したがって、本発明は、活性成分及び少なくとも1種の賦形剤を含む第1の層で被覆されている不活性コアを含む粒状物を含む医薬組成物であって、この第1の層は放出制御層である第2の層で更に被覆されており、前記活性成分が、式(I)

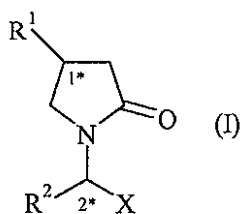
10

20

30

40

【化 1】



[式中、

10

R^1 は H、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル又は $C_{2 \sim 6}$ アルケニルであり；

R^2 は $C_{1 \sim 10}$ アルキル又は $C_{2 \sim 6}$ アルケニルであり；

X は $-CONR^4R^5$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^3$ 又は $-CN$ であり；

R^3 は $C_{1 \sim 10}$ アルキルであり；

R^4 は水素又は $C_{1 \sim 10}$ アルキルであり；

R^5 は水素又は $C_{1 \sim 10}$ アルキルである]

の 2 - オキソ - 1 - ピロリジン誘導体である医薬組成物に関する。

【0018】

本明細書中で使用する用語「活性成分」は、治療効果を有する物質又は薬物と定義する。これは、治療効果を有する物質の混合物であることもできる。

20

【0019】

本発明の医薬組成物中に存在する活性成分の量は、組成物を投与する患者及び治療される疾患によって異なり得る。

【0020】

本明細書中で使用する用語「アルキル」は、直鎖（非分岐鎖）、分岐鎖又は環状部分又はそれらの組合せを有する飽和一価炭化水素基を意味する基である。好ましくは、アルキルは炭素数が 1 ~ 10 である。より好ましくは、アルキルは炭素数が 1 ~ 4 である。任意選択で、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、エステル、アシル、シアノ、アシルオキシ、酸、アミド又はアミノ基からなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。好ましいアルキル基は、メチル、エチル、n - プロピル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

30

【0021】

本明細書中で使用する用語「アルケニル」は、少なくとも 1 つの二重結合を有する非置換又は置換分岐鎖、非分岐鎖又は環状炭化水素基又はそれらの組合せを意味する。好ましいアルケニルは炭素数が 2 ~ 6 である。より好ましいアルケニルは炭素数が 2 ~ 4 である。「アルケニル」部分は任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、エステル、アシル、シアノ、アシルオキシ、カルボン酸、アミド又はアミノ基からなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。

【0022】

本明細書中で使用する用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素の原子を意味する。

40

【0023】

本明細書中で使用する用語「ヒドロキシ」は、式 $-OH$ の基を意味する。

【0024】

本明細書中で使用する用語「アルコキシ」は、式 $-OR^a$ [式中、 R^a は、前記で定義した $C_{1 \sim 4}$ アルキルである] の基を意味する。

【0025】

本明細書中で使用する用語「アシル」は、式 R^bCO- [式中、 R^b は前記で定義した $C_{1 \sim 4}$ アルキルを表す] の基を意味する。

【0026】

50

本明細書中で使用する用語「エステル」は、式 - COOR^c [式中、 R^c は前記で定義した $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルを表す] の基を意味する。

【 0 0 2 7 】

本明細書中で使用する用語「シアノ」は、式 - CN の基を意味する。

【 0 0 2 8 】

本明細書中で使用する用語「アシルオキシ」は、式 - O-COR^d [式中、 R^d は前記で定義した $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル又はアリール基である] の基を意味する。

【 0 0 2 9 】

本明細書中で使用する用語「アリール」は、芳香族炭化水素から水素を 1 つ除去することによって得られる有機基、例えば、フェニルを意味する。

10

【 0 0 3 0 】

本明細書中で使用する用語「カルボン酸」は、式 - COOH の基を意味する。

【 0 0 3 1 】

本明細書中で使用する用語「アミノ基」は、式 - NH_2 、 NHR^e 又は NR^fR^e [式中、 R^e 及び R^f は、本明細書中において前記で定義したアルキル基である] の基を意味する。

【 0 0 3 2 】

本明細書中で使用する用語「アミド」は、式 - CO-NH_2 、 $-\text{CO-NHR}^g$ 又は $-\text{CO-NR}^g\text{R}^h$ [式中、 R^g 及び R^h は、本明細書中において前記で定義したアルキル基である] の基を意味する。

20

【 0 0 3 3 】

本明細書中で使用する用語「スルホネート基」は、式 - $\text{O-SO}_2-\text{R}^i$ [式中、 R^i は本明細書中において前記で定義したアルキル又はアリールである] の基を意味する。好ましいスルホネート基は、メタンスルホネート基、 p -トルエンスルホネート基又はトリフルオロメタンスルホネート基である。

【 0 0 3 4 】

式 (I) の化合物は、それらの構造中に、 (1^*) 及び (2^*) で示される少なくとも 2 つの立体中心を有する。これらの立体中心は、 R 又は S 配置で表すことができ、前記 R 及び S の表記は、*Pure. Appl. Chem.*、45 (1976) 11 ~ 30 に記載された規則に従って用いる。

30

【 0 0 3 5 】

本発明の第 1 の態様による一実施形態において、 R^1 は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル又は $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニルである。本発明の第 1 の態様による更なる実施形態において、 R^1 は水素、 n -プロピル又は 2, 2-ジフルオロビニルである。

【 0 0 3 6 】

本発明の第 1 の態様による一実施形態において、 R^2 は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである。本発明の第 1 の態様による別の実施形態において、 R^2 はエチルである。

【 0 0 3 7 】

本発明の第 1 の態様による一実施形態において、 X は $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{COOH}$ 又は $-\text{COOR}^3$ [式中、 R^3 は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである] である。本発明の第 1 の態様による別の実施形態において、 X は $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ である。

40

【 0 0 3 8 】

本発明の第 1 の態様による一実施形態において、 X は $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 又は $-\text{COOR}^3$ [式中、 R^3 は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである] である。本発明の第 1 の態様による別の実施形態において、 X は COOR^3 [式中、 R^3 は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである] である。

【 0 0 3 9 】

本発明の第 1 の態様による一実施形態において、 X は $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 又は $-\text{COOR}^3$ [式中、 R^3 は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである] である。本発明の第 1 の態様による別の実施形態において、 X は COOR^3 [式中、 R^3 は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである] である。

【 0 0 4 0 】

50

特定の実施形態において、 R^3 はメチルである。

【0041】

本発明の第1の態様による一実施形態において、 R^4 は水素又は C_{1-4} アルキルである。本発明の第1の態様による別の実施形態において、 R^4 は水素である。

【0042】

本発明の第1の態様による一実施形態において、 R^5 は水素又は C_{1-4} アルキルである。本発明の第1の態様による別の実施形態において、 R^5 は水素である。

【0043】

好ましくは、 R^1 は水素、 n -プロピル又は2,2-ジフルオロビニルであり； R^2 はエチルであり； X は $-CONH_2$ である。

【0044】

より好ましくは、活性成分は、プリバラセタム、セトラセタム及びレベチラセタムから選択される。最良の結果は、プリバラセタム及びセトラセタムによって得られた。

【発明を実施するための形態】

【0045】

したがって、本発明は、活性成分を含んでおり、放出制御層で被覆された粒状物を含む医薬組成物に関する。通常、放出制御層の重量百分率は、医薬組成物の重量を基準として、1.0%~60%の範囲に含まれる。好ましくは、放出制御層の重量百分率は、医薬組成物の重量を基準として、2.0%~50%の範囲に含まれる。より好ましくは、放出制御層の重量百分率は、医薬組成物の重量を基準として、5.0%~40%の範囲に含まれる。

【0046】

本発明によれば、放出制御層は少なくとも1種の放出制御ポリマーを含む。放出制御ポリマーとは、水性環境におけるその溶解性/透過性によって活性成分の放出速度を制御できるポリマーと解釈する。

【0047】

一般に、放出制御ポリマーは、アンモニオアルキルメタクリレートエチルアクリレートコポリマー、若しくはエチルアクリレートメチルメタクリレートコポリマー、若しくはエチルセルロース、若しくは32%~44%の範囲に含まれるレベルのアセチル基を有するセルロースアセテート、又はそれらの混合物である。好ましくは、放出制御ポリマーは、75000~200,000 Daの範囲に含まれる平均分子量を有し、6%~14%の範囲に含まれるレベルのアンモニオアルキルメタクリレート部分を有するアンモニオアルキルメタクリレートとエチルアクリレートとのコポリマー；又は2つのモノマーのモル比が2:1であり、500000~1000000の範囲に含まれる平均分子量を有するエチルアクリレートとメチルメタクリレートとのコポリマーから選択される。最良の結果は、Evonik Industries AGにより市販されている商品名Eudragit (登録商標) RS又はEudragit (登録商標) RLで市販されているアンモニオアルキルメタクリレートとエチルアクリレートとのコポリマー；及びEvonik Industries AGによって商品名Eudragit (登録商標) NE 30 Dで30%水性分散液として市販されているエチルアクリレートとメチルメタクリレートとのコポリマーによって得られた。

【0048】

通常、放出制御層は、少なくとも1種の賦形剤、例えば、共結合剤、接着防止剤 (antisticking agent)、消泡剤、矯味矯臭剤 (flavoring agent)、色素、可塑剤のような加工助剤、乳化剤又は安定剤を含む。

【0049】

一般に、放出制御層は共結合剤を含む。一般に、共結合剤は、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール若しくはポリビニルピロリドン又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、共結合剤はセルロース誘導体である。より好ましくは、共結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) である。最良の結果は、共結合剤としてヒドロキ

10

20

30

40

50

シプロピルメチルセルロース (U S P 2 8 型名 2 9 1 0) を用いた場合に得られた。

【 0 0 5 0 】

一般に、放出制御層は接着防止剤を含む。一般に、接着防止剤はタルク、コロイド状二酸化珪素、三珪酸マグネシウム、澱粉、第三リン酸カルシウム又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、接着防止剤はタルクである。

【 0 0 5 1 】

通常、本発明による医薬組成物は、放出制御層の総乾燥質量を基準として、30～100重量%の放出制御ポリマーを含む。本発明による医薬組成物は、放出制御層の総乾燥質量を基準として、好ましくは40～90重量%の放出制御ポリマー、より好ましくは60～75重量%の放出制御ポリマーを含む。

10

【 0 0 5 2 】

通常、本発明による医薬組成物は、放出制御層の総乾燥質量を基準として、0～15重量%の共結合剤を含む。本発明による医薬組成物は、放出制御層の総乾燥質量を基準として、好ましくは1～10重量%の共結合剤、より好ましくは3～5重量%の共結合剤を含む。

【 0 0 5 3 】

通常、本発明による医薬組成物は、放出制御層の総乾燥質量を基準として、0～50重量%の接着防止剤を含む。本発明による医薬組成物は、放出制御層の乾燥質量を基準として、好ましくは10～45重量%の接着防止剤、より好ましくは25～35重量%の接着防止剤を含む。

20

【 0 0 5 4 】

一般に、不活性コアは、0.75超の真球度及び0.5～1.5の範囲に含まれる密度を有する球である。好ましくは、不活性コアは、0.85超の真球度及び0.6～1.2の範囲に含まれる密度を有する球である。最良の結果は、0.90超の真球度及び0.80～0.90の範囲に含まれる密度を有する球によって得られた。真球度とは、所与の粒子の表面積に対する球（その粒子と同じ体積を有する）の表面積の比と解釈する。

【 0 0 5 5 】

一般に、不活性コアは中性である（即ち、活性物質を含まない）。

【 0 0 5 6 】

通常、不活性コアは、糖、サッカライド、ポリサッカライド、セルロース、セルロース誘導体、微結晶セルロース、澱粉及び/又はワックスによって構成される。好ましくは、不活性コアは、微結晶セルロースを含む。より好ましくは、不活性コアは本質的に微結晶セルロースである。

30

【 0 0 5 7 】

一般に、不活性コアの平均粒径は75～1400 μ mである。好ましくは、不活性コアの平均粒径は400～1100 μ mである。より好ましくは、不活性コアの平均粒径は500～1000 μ mである。最良の結果は、Pharmatrans Sanaq AGによって商標Cellets（登録商標）で販売されているか又は旭化成株式会社から商品名Celphere（登録商標）で販売されている、糖を含まない微結晶セルロースの中性球、詳細には、平均粒径500～710 μ mのCellets（登録商標）500、平均粒径700～1000 μ mのCellets（登録商標）700、平均粒径500～710 μ mのCelphere（登録商標）CP-507及び平均粒径710～850 μ mのCelphere（登録商標）CP-708によって得られた。

40

【 0 0 5 8 】

本発明によれば、第1の層は、活性成分及び少なくとも1種の賦形剤を含む。最終用量に応じて、活性層のレベルを変えることができるであろう。

【 0 0 5 9 】

通常、第1の層の重量百分率は、不活性コアの重量を基準として、0.25～150%の範囲に含まれる。

【 0 0 6 0 】

50

好ましくは、第 1 の層の重量百分率は、不活性コアの重量を基準として、0.5 ~ 120 % の範囲に含まれる。

【0061】

より好ましくは、第 1 の層の重量百分率は、不活性コアの重量を基準として、1.0 ~ 100 % の範囲に含まれる。

【0062】

通常、第 1 の層の賦形剤は結合剤を含む。

【0063】

一般に、結合剤は、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、結合剤はセルロース誘導体である。より好ましくは、結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) である。最良の結果は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (USP 28 型名 2910) によって得られた。

10

【0064】

通常、第 1 の層の賦形剤は接着防止剤を含む。一般に、接着防止剤は、タルク、コロイド状二酸化珪素、三珪酸マグネシウム、澱粉、第三リン酸カルシウム又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、接着防止剤はタルクである。

【0065】

好ましくは、第 1 の層の賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びタルクを含む。

20

【0066】

任意選択で、第 1 の層の賦形剤は保存剤を含む。一般に、保存剤は、エデト酸二ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、クエン酸又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、保存剤はエデト酸二ナトリウムである。

【0067】

通常、本発明による医薬組成物は、第 1 の層の乾燥質量の総重量を基準として、1 ~ 35 重量 % の結合剤を含む。本発明による医薬組成物は、第 1 の層の乾燥質量を基準として、好ましくは 2 ~ 25 重量 %、より好ましくは 5 ~ 15 重量 % の結合剤を含む。

【0068】

通常、本発明による医薬組成物は、第 1 の層の乾燥質量を基準として、0 ~ 40 重量 % の接着防止剤を含む。本発明による医薬組成物は、第 1 の層の乾燥質量を基準として、好ましくは 5 ~ 35 重量 %、より好ましくは 10 ~ 30 重量 % の接着防止剤を含む。

30

【0069】

通常、本発明による医薬組成物は、第 1 の層の乾燥質量を基準として、0 ~ 5 重量 % の保存剤を含む。本発明による医薬組成物は、第 1 の層の乾燥質量を基準として、好ましくは 0 ~ 3 重量 %、より好ましくは 0 ~ 2 重量 % の保存剤を含む。

【0070】

本発明の別の実施形態においては、放出制御層への活性成分のいかなる拡散も防ぐために又は外部からの化学的攻撃から活性成分をより適切に保護するために、放出制御層の前に中間層を加える。粒状物を中間層で被覆する。一般に、中間層は結合剤、接着防止剤、色素及び / 又は可塑剤のような加工助剤を含む。

40

【0071】

通常、中間層の重量百分率は、不活性コア及び第 1 の層の総重量を基準として、1.0 % ~ 30 % の範囲に含まれる。

【0072】

好ましくは、中間層の重量百分率は、コア及び第 1 の層の総重量を基準として、2.5 % ~ 20 % の範囲に含まれる。より好ましくは、中間層の重量百分率は、コア及び第 1 の層の総重量を基準として、5 % ~ 15 % の範囲に含まれる。

【0073】

50

通常、中間被膜層は結合剤を含む。一般に、結合剤は、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、結合剤はセルロース誘導体である。より好ましくは、結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。最良の結果は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースUSP 28 型名 2910 によって得られた。

【0074】

通常、中間層は接着防止剤を含む。一般に、接着防止剤は、タルク、コロイド状二酸化珪素、三珪酸マグネシウム、澱粉、第三リン酸カルシウム又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、接着防止剤はタルクである。

【0075】

任意選択で、中間層は可塑剤を含む。一般に、可塑剤は、グリセロール、脂肪酸、フタレート、低分子量ポリエチレングリコール、シトレート又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、可塑剤はポリエチレングリコールである。

【0076】

低分子量ポリエチレングリコールとは、分子量 12000 da 未満のポリマーと解釈する。

【0077】

通常、本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、30～95重量%の結合剤を含む。本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、好ましくは40～90重量%の結合剤、より好ましくは60～80重量%の結合剤を含む。

【0078】

通常、本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、0～40重量%の接着防止剤を含む。本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、好ましくは5～35重量%の接着防止剤、より好ましくは15～25重量%の接着防止剤を含む。

【0079】

通常、本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、0～25重量%の可塑剤を含む。本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、好ましくは2～20重量%の可塑剤、より好ましくは6～10重量%の可塑剤を含む。

【0080】

本発明の別の実施形態においては、放出制御層の次に最終層を加える。放出制御層で被覆された粒状物を、更に最終層で被覆する。最終層は、結合剤、接着防止剤、色素及び/又は加工助剤を含む。

【0081】

通常、最終層の重量百分率は、医薬組成物の総重量を基準として、1.0%～30%の範囲に含まれる。好ましくは、最終層の重量百分率は、医薬組成物の総重量を基準として、2.5%～20%の範囲に含まれる。より好ましくは、最終層の重量百分率は、医薬組成物の総重量を基準として、5%～15%の範囲に含まれる。

【0082】

本発明の別の実施形態においては、外部層（external phase）を加える。色素、保存剤又は加工助剤などの数種の医薬として許容され得る賦形剤を、外部層成分として組成物に加えることができる。

【0083】

加工助剤の例は、タルク、澱粉、ステアリン酸及び無水コロイド状シリカである。本発明による好ましい加工助剤は、無水コロイド状シリカ、例えば、AEROSIL 200（登録商標）である。

【0084】

通常、本発明による医薬組成物は、0.0～3.0重量%の加工助剤を含む。本発明による医薬組成物は、組成物の総重量を基準として、好ましくは0.0～2.0重量%の加工助剤、より好ましくは0.25～1.0重量%の加工助剤を含む。

【 0 0 8 5 】

本発明によれば、任意選択で、組成物は甘味剤、矯味矯臭剤、嗜好剤 (p a l a t a b i l i t y a g e n t) も含む。

【 0 0 8 6 】

本発明の一実施形態において、医薬組成物は、

- 平均粒径 7 5 ~ 1 4 0 0 μ m の中性コア；
- 前記中性コアを基準として 0 . 2 5 ~ 1 5 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのブリバラセタム並びに第 1 の層の総重量を基準として 1 ~ 3 5 % の結合剤及び 0 ~ 4 0 % の接着防止剤を含む第 1 の層；

- 医薬組成物の総重量を基準として、1 . 0 ~ 6 0 % の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、3 0 ~ 1 0 0 % の放出制御コポリマー、1 ~ 1 5 % の結合剤及び 0 ~ 5 0 % の接着防止剤を含む放出制御層；並びに

- 加工助剤を、医薬組成物の総重量を基準として、0 . 0 ~ 3 . 0 % のレベルで含む外部層を含む。

【 0 0 8 7 】

特定すれば、本発明は、

- 平均粒径 4 0 0 ~ 1 1 0 0 μ m の中性コア；
- 前記中性コアを基準として 0 . 5 ~ 1 2 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのブリバラセタム並びに第 1 被膜層の総重量を基準として 2 ~ 2 5 % の結合剤及び 5 ~ 3 5 % の接着防止剤を含む第 1 の層；

- 医薬組成物の総重量を基準として、2 . 0 ~ 5 0 % の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、4 0 ~ 9 0 % の放出制御コポリマー、1 ~ 1 0 % の結合剤及び 1 0 ~ 4 5 % の接着防止剤を含む放出制御層；並びに

- 加工助剤を、組成物の総重量を基準として、0 . 0 ~ 2 . 0 % のレベルで含む外部層を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 8 8 】

より特定すれば、本発明は、

- 平均粒径 5 0 0 ~ 1 0 0 0 μ m の中性コア；
- 前記中性コアを基準として 1 . 0 ~ 1 0 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのブリバラセタム並びに第 1 被膜層の総重量を基準として 5 ~ 1 5 % の結合剤及び 1 0 ~ 3 0 % の接着防止剤を含む第 1 の層；

- 医薬組成物の総重量を基準として、5 . 0 ~ 4 0 % の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、6 0 ~ 7 5 % の放出制御コポリマー、3 ~ 5 % の結合剤及び 2 5 ~ 3 5 % の接着防止剤を含む放出制御層；並びに

- 加工助剤を、組成物の総重量を基準として、0 . 2 5 ~ 1 . 0 % のレベルで含む外部層を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 8 9 】

特定の実施形態において、本発明は、

- 平均粒径 7 5 ~ 1 4 0 0 μ m の中性微結晶コア；
- 前記中性コアを基準として 0 . 2 5 ~ 1 5 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのブリバラセタム並びに第 1 被膜層の総重量を基準として 1 ~ 3 5 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 0 ~ 4 0 % のタルクを含む第 1 の層；

- 医薬組成物の総重量を基準として、1 . 0 ~ 6 0 % の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、3 0 ~ 1 0 0 % のエチルアクリレート - メチルメタクリレートコポリマー、1 ~ 1 5 % のヒドロキシプロピルメチル - セルロース及び 0 ~ 5 0 % のタルクを含む放出制御層；並びに

- コロイド状無水シリカを、組成物の総重量を基準として、0 . 0 ~ 3 . 0 % のレベルで含む外部層

を含む医薬組成物に関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 0 】

特定の実施形態において、本発明は、

- 平均粒径 4 0 0 ~ 1 1 0 0 μ m の中性微結晶コア；
 - 前記中性コアを基準として 0 . 5 ~ 1 2 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのブリバラセタム並びに第 1 被膜層の総重量を基準として 2 ~ 2 5 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 5 ~ 3 5 % のタルクを含む第 1 の層；
 - 医薬組成物の総重量を基準として、2 . 0 ~ 5 0 % の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、4 0 ~ 9 0 % のエチルアクリレート - メチルメタクリレートコポリマー、1 ~ 1 0 % のヒドロキシプロピルメチル - セルロース及び 1 0 ~ 4 5 % のタルクを含む放出制御層；並びに
 - コロイド状無水シリカを、組成物の総重量を基準として、0 . 0 ~ 2 . 0 % のレベルで含む外部層
- を含む医薬組成物に関する。

10

【 0 0 9 1 】

より特定すれば、本発明は、

- 平均粒径 5 0 0 ~ 1 0 0 0 μ m の中性コア；
 - 前記中性コアを基準として 1 . 0 ~ 1 0 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのブリバラセタム並びに第 1 被膜層の総重量を基準として 5 ~ 1 5 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 1 0 ~ 3 0 % のタルクを含む第 1 の層；
 - 医薬組成物の総重量を基準として、5 . 0 ~ 4 0 % の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、6 0 ~ 7 5 % のエチルアクリレート - メチルメタクリレートコポリマー、3 ~ 5 % のヒドロキシプロピルメチル - セルロース及び 2 5 ~ 3 5 % のタルクを含む放出制御層；並びに
 - コロイド状無水シリカを、医薬組成物の総重量を基準として、0 . 2 5 ~ 1 . 0 % のレベルで含む外部層
- を含む医薬組成物に関する。

20

【 0 0 9 2 】

本発明の別の実施形態において、医薬組成物は、

- 平均粒径 7 5 ~ 1 4 0 0 μ m の中性コア；
 - 前記中性コアを基準として 0 . 2 5 ~ 1 5 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのセトラセタム並びに第 1 被膜層の総重量を基準として 1 ~ 3 5 % の結合剤及び 0 ~ 4 0 % の接着防止剤を含む第 1 の層；
 - 前記中性コア及び前記第 1 の層の総重量を基準として 1 ~ 3 0 % の重量百分率を有し、中間被膜層の総重量を基準として 3 0 ~ 9 5 % の結合剤、0 ~ 4 0 % の接着防止剤及び 0 ~ 2 5 % の可塑剤を含む中間層；
 - 医薬組成物の総重量を基準として 1 . 0 ~ 6 0 % の重量百分率を有し、放出制御層の総重量を基準として 3 0 ~ 1 0 0 % の放出制御コポリマー、1 ~ 1 5 % の結合剤及び 0 ~ 5 0 % の接着防止剤を含む放出制御層；更に
 - 加工助剤を、組成物の総重量を基準として、0 . 0 ~ 3 . 0 % のレベルで含む外部層
- を含む。

30

40

【 0 0 9 3 】

特定すれば、本発明は、

- 平均粒径 4 0 0 ~ 1 1 0 0 μ m の中性コア；
- 前記中性コアを基準として 0 . 5 ~ 1 2 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのセトラセタム並びに第 1 被膜層の総重量を基準として 2 ~ 2 5 % の結合剤及び 5 ~ 3 5 % の接着防止剤を含む第 1 の層；
- 前記中性コア及び前記第 1 の層の総重量を基準として 2 . 5 ~ 2 0 % の重量百分率を有し、中間被膜層の総重量を基準として 4 0 ~ 9 0 % の結合剤、5 ~ 3 5 % の接着防止剤及び 2 ~ 2 0 % の可塑剤を含む中間層；
- 医薬組成物の総重量を基準として 2 . 0 ~ 5 0 % の重量百分率を有し、放出制御層の総

50

重量を基準として40～90%の放出制御コポリマー、1～10%の結合剤及び10～45%の接着防止剤を含む放出制御層；更に

- 加工助剤を、組成物の総重量を基準として、0.0～2.0%のレベルで含む外部層を含む医薬組成物に関する。

【0094】

より特定すれば、本発明は、

- 平均粒径500～1000 μ mの中性コア；
- 前記中性コアを基準として1.0～100%の重量百分率を有し、活性成分としてのセレトラセタム並びに第1被膜層の総重量を基準として5～15%の結合剤及び10～30%の接着防止剤を含む第1の層；
- 前記中性コア及び前記第1の層の総重量を基準として5～15%の重量百分率を有し、中間被膜層の総重量を基準として60～80%の結合剤、15～25%の接着防止剤及び6～10%の可塑剤を含む中間層；
- 医薬組成物の総重量を基準として5.0～40%の重量百分率を有し、放出制御層の総重量を基準として60～75%の放出制御コポリマー、3～5%の結合剤及び25～35%の接着防止剤を含む放出制御層；更に
- 加工助剤を、組成物の総重量を基準として、0.25～1.0%のレベルで含む外部層を含む医薬組成物に関する。

10

【0095】

特定の実施形態において、本発明は、

- 平均粒径75～1400 μ mの中性微結晶コア；
- 前記中性コアを基準として0.25～150%の重量百分率を有し、活性成分としてのセレトラセタム並びに第1被膜層の総重量を基準として1～35%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び0～40%のタルクを含む第1の層；
- 前記中性コア及び前記第1の層の総重量を基準として1.0～30%の重量百分率を有し、中間被膜層の総重量を基準として30～95%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、0～40%のタルク及び0～25%のポリエチレングリコールを含む中間層；
- 医薬組成物の総重量を基準として1.0～60%の重量百分率を有し、放出制御層の総重量を基準として30～100%のエチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、1～15%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び0～50%のタルクを含む放出制御層；更に
- 組成物の総重量を基準として、0.0～3.0%のレベルの外部層中のコロイド状無水シリカを含む医薬組成物に関する。

20

30

【0096】

特定すれば、本発明は、

- 平均粒径400～1100 μ mの中性微結晶コア；
- 前記中性コアを基準として0.5～120%の重量百分率を有し、活性成分としてのセレトラセタム並びに第1被膜層の総重量を基準として2～25%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び5～35%のタルクを含む第1の層；
- 前記中性コア及び前記第1の層の総重量を基準として2.5～20%の重量百分率を有し、中間被膜層の総重量を基準として40～90%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、5～35%のタルク及び2～20%のポリエチレングリコールを含む中間層；
- 医薬組成物の総重量を基準として2.0～50%の重量百分率を有し、放出制御層の総重量を基準として40～90%のエチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、1～10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び10～45%のタルクを含む放出制御層；更に
- コロイド状無水シリカを、組成物の総重量を基準として、0.0～2.0%のレベルで含む外部層を含む医薬組成物に関する。

40

50

【 0 0 9 7 】

より特定すれば、本発明は、

- 平均粒径 5 0 0 ~ 1 0 0 0 μ m の中性コア；
 - 前記中性コアを基準として 1 . 0 ~ 1 0 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのセ
レトラセタム並びに第 1 被膜層の総重量を基準として 5 ~ 1 5 % のヒドロキシプロピルメ
チルセルロース及び 1 0 ~ 3 0 % のタルクを含む第 1 の層；
 - 前記中性コア及び前記第 1 の層の総重量を基準として 5 ~ 1 5 % の重量百分率を有し、
中間被膜層の総重量を基準として 6 0 ~ 8 0 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース、
1 5 ~ 2 5 % のタルク及び 6 ~ 1 0 % のポリエチレングリコールを含む中間層；
 - 医薬組成物の総重量を基準として 5 . 0 ~ 4 0 % の重量百分率を有し、放出制御層の総
重量を基準として 6 0 ~ 7 5 % のエチルアクリレート - メチルメタクリレートコポリマー、
3 ~ 5 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 2 5 ~ 3 5 % のタルクを含む放出
制御層；更に
 - コロイド状無水シリカを、組成物の総重量を基準として、 0 . 2 5 ~ 1 . 0 % のレベル
で含む外部層
- を含む医薬組成物に関する。

10

【 0 0 9 8 】

本発明の別の実施形態において、医薬組成物は、

- 平均粒径 7 5 ~ 1 4 0 0 μ m の中性コア；
 - 前記中性コアを基準として 0 . 2 5 ~ 1 5 0 % の重量百分率を有し、活性成分としての
レベチラセタム並びに第 1 の層の総重量を基準として 1 ~ 3 5 % の結合剤及び 0 ~ 4 0 %
の接着防止剤を含む第 1 の層；
 - 医薬組成物の総重量を基準として 1 . 0 ~ 6 0 % の重量百分率を有し、放出制御層の総
重量を基準として 3 0 ~ 1 0 0 % の放出制御コポリマー、 1 ~ 1 5 % の結合剤及び 0 ~ 5
0 % の接着防止剤を含む放出制御層；更に
 - 加工助剤を、医薬組成物の総重量を基準として、 0 . 0 ~ 3 . 0 % のレベルで含む外部
層
- を含む。

20

【 0 0 9 9 】

特定すれば、本発明は、

- 平均粒径 4 0 0 ~ 1 1 0 0 μ m の中性コア；
 - 前記中性コアを基準として 0 . 5 ~ 1 2 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのレ
ベチラセタム並びに第 1 被膜層の総重量を基準として 2 ~ 2 5 % の結合剤及び 5 ~ 3 5 %
の接着防止剤を含む第 1 の層；
 - 医薬組成物の総重量を基準として 2 . 0 ~ 5 0 % の重量百分率を有し、放出制御層の総
重量を基準として 4 0 ~ 9 0 % の放出制御コポリマー、 1 ~ 1 0 % の結合剤及び 1 0 ~ 4
5 % の接着防止剤を含む放出制御層；更に
 - 加工助剤を、組成物の総重量を基準として、 0 . 0 ~ 2 . 0 % のレベルで含む外部層
- を含む医薬組成物に関する。

30

【 0 1 0 0 】

より特定すれば、本発明は、

- 平均粒径 5 0 0 ~ 1 0 0 0 μ m の中性コア；
 - 前記中性コアを基準として 1 . 0 ~ 1 0 0 % の重量百分率を有し、活性成分としてのレ
ベチラセタム並びに第 1 被膜層の総重量を基準として 5 ~ 1 5 % の結合剤及び 1 0 ~ 3 0
% の接着防止剤を含む第 1 の層；
 - 医薬組成物の総重量を基準として 5 . 0 ~ 4 0 % の重量百分率を有し、放出制御層の総
重量を基準として 6 0 ~ 7 5 % の放出制御コポリマー、 3 ~ 5 % の結合剤及び 2 5 ~ 3 5
% の接着防止剤を含む放出制御層；更に
 - 加工助剤を、組成物の総重量を基準として、 0 . 2 5 ~ 1 . 0 % のレベルで含む外部層
- を含む医薬組成物に関する。

40

50

【0101】

特定の実施形態において、本発明は、

- 平均粒径75～1400 μ mの中性微結晶コア；
 - 前記中性コアを基準として0.25～150%の重量百分率を有し、活性成分としてのレベチラセタム並びに第1被膜層の総重量を基準として1～35%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び0～40%のタルクを含む第1の層；
 - 医薬組成物の総重量を基準として1.0～60%の重量百分率を有し、放出制御層の総重量を基準として30～100%のエチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、1～15%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び0～50%のタルクを含む放出制御層；更に
 - コロイド状無水シリカを、組成物の総重量を基準として、0.0～3.0%のレベルで含む外部層
- を含む医薬組成物に関する。

10

【0102】

特定の実施形態において、本発明は、

- 平均粒径400～1100 μ mの中性微結晶コア；
 - 前記中性コアを基準として0.5～120%の重量百分率を有し、活性成分としてのレベチラセタム並びに第1被膜層の総重量を基準として2～25%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び5～35%のタルクを含む第1の層；
 - 医薬組成物の総重量を基準として2.0～50%の重量百分率を有し、放出制御層の総重量を基準として40～90%のエチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、1～10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び10～45%のタルクを含む放出制御層；更に
 - コロイド状無水シリカを、組成物の総重量を基準として、0.0～2.0%のレベルで含む外部層
- を含む医薬組成物に関する。

20

【0103】

より特定すれば、本発明は、

- 平均粒径500～1000 μ mの中性コア；
 - 前記中性コアを基準として1.0～100%の重量百分率を有し、活性成分としてのレベチラセタム並びに第1被膜層の総重量を基準として5～15%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び10～30%のタルクを含む第1の層；
 - 医薬組成物の総重量を基準として5.0～40%の重量百分率を有し、放出制御層の総重量を基準として60～75%のエチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、3～5%のヒドロキシプロピルメチルセルロース及び25～35%のタルクを含む放出制御層；更に
 - コロイド状無水シリカを、組成物の総重量を基準として、0.25～1.0%のレベルで含む外部層
- を含む医薬組成物に関する。

30

【0104】

本発明の医薬組成物は、当業者に知られた従来の方法による任意のプロセスによって、例えば、圧縮、押出、湿式若しくは乾式造粒、粉末の結合、噴霧プロセス、ローター造粒又は流動層造粒によって製造できる。

40

【0105】

任意選択で、放出制御層は、20～75の範囲に含まれる温度において、1時間～5日の範囲に含まれる期間、硬化させる必要があることもある。好ましくは、放出制御層は、30～70の範囲に含まれる温度において、2時間～3日の範囲に含まれる期間、硬化させる必要があることもある。より好ましくは、放出制御層は、40～65の範囲に含まれる温度において、8時間～1日の範囲に含まれる期間、硬化させる必要があることもある。

50

【 0 1 0 6 】

更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、0.20～70重量%のプリバラセタムを含む医薬組成物に関する。

【 0 1 0 7 】

通常、この更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、0.40～60重量%のプリバラセタムを含む医薬組成物に関する。

【 0 1 0 8 】

特定すれば、この更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、0.60～50重量%のプリバラセタムを含む医薬組成物に関する。

【 0 1 0 9 】

10

本発明による医薬組成物は、好ましくは経口投与する。

【 0 1 1 0 】

本発明による医薬組成物は、好ましくは、カプセル剤、サシェ剤 (s a c h e t) 又は錠剤の形態で投与する。

【 0 1 1 1 】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、外部希釈剤 (e x t e r n a l d i l u e n t) 又は加工助剤、例えば (限定的ではないが)、澱粉、ラクトース、微結晶セルロース、タルクを含む。

【 0 1 1 2 】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、スクロース若しくはサッカリンなどの甘味剤、着色剤又は矯味矯臭剤を含んでいてもよい。

20

【 0 1 1 3 】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、味覚マスキング剤 (t a s t e - m a s k i n g a g e n t) を含んでいてもよい。

【 0 1 1 4 】

別の更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、0.20～70重量%のセトラセタムを含む医薬組成物に関する。

【 0 1 1 5 】

通常、この更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、0.40～60重量%のセトラセタムを含む医薬組成物に関する。

30

【 0 1 1 6 】

特定すれば、この更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、0.60～50重量%のセトラセタムを含む医薬組成物に関する。

【 0 1 1 7 】

本発明による医薬組成物は、好ましくは経口投与する。

【 0 1 1 8 】

本発明による医薬組成物は、好ましくは、カプセル剤、サッシェ剤又は錠剤の形態で投与する。

【 0 1 1 9 】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、希釈剤又は加工助剤、例えば (限定的ではないが)、澱粉、ラクトース、微結晶セルロース、タルクを含む。

40

【 0 1 2 0 】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、スクロース若しくはサッカリンなどの甘味剤、着色剤又は矯味矯臭剤を含む。

【 0 1 2 1 】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、味覚マスキング剤を含む。

【 0 1 2 2 】

本発明はまた、疾患の治療への医薬組成物の使用に関する。

【 0 1 2 3 】

別の態様において、本発明は、疾患の治療又は予防に有用な活性成分を含む医薬組成物

50

に関する。

【0124】

用語「疾患」とは、てんかん発症、発作性障害、けいれん、パーキンソン病、ドーパミン補充療法によって誘発されるジスキネジア、神経遮断薬によって誘発される遅発性ジスキネジア、ハンティングトン舞蹈病（Huntington chorea）、並びに双極性障害、躁病、うつ病、不安神経症、注意欠陥多動性障害（ADHD）、片頭痛、三叉神経痛及び他の神経痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、脳虚血、不整脈、筋緊張症、コカイン乱用、脳卒中、間代性筋けいれん、振せん、本態性振せん、単純又は複雑チック、ツレット症候群（Tourette syndrome）、不穏下肢症候群及び他の運動障害、新生児脳出血、筋萎縮性側索硬化症、痙縮及び変性疾患を含む他の神経障害からなる群から選択される疾患と解釈する。

10

【0125】

本明細書中で使用する用語「治療」は、治癒的治療及び予防的治療を含む。

【0126】

「治癒的」とは、障害及び病態の進行中の症候性エピソードの治療における有効性を意味する。

【0127】

「予防的」とは、障害又は病態の発症又は再発の防止を意味する。

【0128】

本発明はまた、前記医薬組成物の使用による、ヒト患者の治療方法に関する。

20

【0129】

本発明はまた、前記疾患を治癒させる薬剤として使用するための医薬組成物に関する。

【0130】

本発明はまた、前記疾患への治療的適用のための薬剤の製造に前記医薬組成物を使用することに関する。

【0131】

好ましくは、前記疾患は、てんかん、パーキンソン病、ジスキネジア、片頭痛、振せん、本態性振せん、双極性障害、慢性疼痛、神経障害性疼痛から本質的になる群から選択される。より好ましくは、前記疾患はてんかんである。

【0132】

本発明はまた、本発明の医薬組成物を使用することを特徴とする、前記疾患の治療的適用を目的とする医薬の製造方法に関する。

30

【0133】

本発明の医薬組成物の量及び活性成分配合量を変えることによって、広い用量範囲を網羅することができる。即時放出（IR）組成物は持続放出（PR）組成物に先行するので、即時放出挙動又は持続放出挙動をいずれも実現できる。最終的には、溶出プロファイルは、PR被膜の厚さを変えることによって容易に調節できる。更に、持続放出多粒子型は一般に、活性成分の放出プロファイルに対して向上した頑健性及び信頼性を提供する。

【0134】

本発明の医薬組成物は、許容され得る薬物吸収を生体内において実現するために、活性成分の少なくとも50%を8時間未満で放出する。

40

【0135】

以下の実施例は、本発明の範囲を限定することなく、本発明を説明するものである。

【0136】

（例1）

セレトラセタム製剤

低薬物配合量のペレットを、表1に示した組成に従って調製した。

【表 1】

表1 低薬物配合量のセトラセタムペレットのコア組成

ステップ		材料	量
		Cellets 700	98.5%
ステップ1	第1の層	セトラセタム	1.0%
		エデト酸二ナトリウム	0.01%
		Pharmacoat 603	0.1%
		タルク	0.3%
ステップ2	中間層	ステップ1からのペレット	90.9%
		Pharmacoat 603	6.4%
		タルク	1.9%
		ポリエチレングリコール6000	0.7%
ステップ3	放出制御被膜	ステップ2からのペレット	89.3%
		Eudragit NE 30D	7.2%
		タルク	3.1%
		Pharmacoat 606	0.4%
ステップ4	外部加工助剤	コロイド状無水シリカ	最終ペレット重量を 基準として0.50%
ステップ5	硬化	ステップ4からのペレットを24時間、60℃に保持	

10

20

【0137】

微結晶コアペレット（MCC球）は、Cellets（登録商標）として販売されている。グレード700は、700～1000 μ mの範囲の平均粒径を指す。商標Pharmacoat（登録商標）として販売されているヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を結合剤として用いる。グレード603及び606が好ましい。タルクは接着防止剤である。エデト酸二ナトリウムは保存剤として用いる。ポリエチレングリコール（PEG6000）は、ヒドロプロピルメチルセルロースの可塑剤である。グレード「6000」が適用に好ましい。グレード6000は、6000daの平均分子量を指す。エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマーは、商標Eudragit（登録商標）NE 30Dとして販売されている。無水コロイド状シリカは、商標Aerosil（登録商標）200として販売されている。無水コロイド状シリカは、接着防止及び滑沢剤として用いる。

30

40

【0138】

得られたペレットはセトラセタムの徐放プロフィールを示し、いずれもインビトロ溶出要件に適合している。

【表 2】

表2 結果 (%)

時間 (hours)	1.00.00	4.00.00	16.00.00
低薬物配合量の ペレット	21	53	100

【0139】

10

水中におけるインビトロ溶出プロフィールを、USP<711>（装置n°2、50rpm、水性媒体500ml）に従って、16時間にわたって測定した。溶出は、37においてpH6.4のリン酸緩衝液中で行った。

【0140】

(例2)

セトラセタム製剤

中程度の薬物配合量のペレットを、表3に示した組成に従って調製した。

【表 3】

表3 中程度の薬物配合量のセトラセタムペレットのコア組成

20

ステップ		材料	量
		Cellets 700	90.2%
ステップ1	第1の層	セトラセタム	7.0%
		エデト酸二ナトリウム	0.1%
		Pharmacoat 603	0.7%
		タルク	2.1%
ステップ2	中間層	ステップ1からのペレット	90.9%
		Pharmacoat 603	6.4%
		タルク	1.9%
		ポリエチレングリコール6000	0.7%
ステップ3	放出制御被膜	ステップ2からのペレット	88.9%
		Eudragit NE 30D	7.5%
		タルク	3.2%
		Pharmacoat 606	0.4%
ステップ4	外部加工助剤	コロイド状無水シリカ	最終ペレット重量を 基準として0.50%
ステップ5	硬化	ステップ4からのペレットを24時間、60℃に保持	

30

40

【0141】

微結晶コアペレットは、Cellet（登録商標）として販売されている。グレード700は、700~1000μmの範囲の平均粒径を指す。商標Pharmacoat（登

50

録商標)として販売されているヒドロプロピルメチルセルロースを結合剤として用いる。グレード603及び606が好ましい。タルクは接着防止剤である。エデト酸二ナトリウムは保存剤として用いる。ポリエチレングリコール(PEG6000)は、ヒドロプロピルメチルセルロースの可塑剤である。グレード「6000」が適用に好ましい。グレード6000は、6000daの平均分子量を指す。エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマーは、商標Eudragit(登録商標)NE 30Dとして販売されている。無水コロイド状シリカは、商標Aerosil(登録商標)200として販売されている。無水コロイド状シリカは、接着防止及び滑沢剤として用いる。

【0142】

得られたペレットはセトラセタムの徐放プロフィールを示し、いずれもインビトロ溶出要件に適合している。 10

【表4】

表4 結果 (%)

時間 (hours)	1.00.00	4.00.00	16.00.00
中程度の薬物配合 量のペレット	27	63	101

20

【0143】

水中におけるインビトロ溶出プロフィールを、USP<711>(装置n°2、50rpm、水性媒体900ml)に従って、16時間にわたって測定した。溶出は、37においてpH6.4のリン酸緩衝液中で行った。

【0144】

(例3)

セトラセタム製剤

高薬物配合量のペレットを、表5に示した組成に従って調製した。

【表 5】

表5 高薬物配合量のセトラセタムペレットのコア組成

ステップ		材料	量
		Cellets 500	61.1%
ステップ1	第1の層	セトラセタム	27.5%
		エデト酸二ナトリウム	0.4%
		Pharmacoat 603	2.8%
		タルク	8.3%
ステップ2	中間層	ステップ1からのペレット	90.9%
		Pharmacoat 603	6.4%
		タルク	1.9%
		ポリエチレングリコール6000	0.7%
ステップ3	放出制御被膜	ステップ2からのペレット	81.3%
		Eudragit NE 30D	12.5%
		タルク	5.4%
		Pharmacoat 606	0.8%
ステップ4	外部加工助剤	コロイド状無水シリカ	最終ペレット重量を 基準として0. 50%
ステップ5	硬化	ステップ4からのペレットを24時間、60℃に保持	

10

20

30

【0145】

微結晶コアペレットは、Cellets（登録商標）として販売されている。グレード500は、500～710 μ mの範囲の平均粒径を指す。商標Pharmacoat（登録商標）として販売されているヒドロプロピルメチルセルロースを結合剤として用いる。グレード603及び606が好ましい。タルクは接着防止剤である。エデト酸二ナトリウムは保存剤として用いる。ポリエチレングリコール（PEG6000）は、ヒドロプロピルメチルセルロースの可塑剤である。グレード「6000」が適用に好ましい。グレード6000は、6000daの平均分子量を指す。エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマーは、商標Eudragit（登録商標）NE 30Dとして販売されている。無水コロイド状シリカは、商標Aerosil（登録商標）200として販売されている。無水コロイド状シリカは、接着防止及び滑沢剤として用いる。

40

【0146】

得られたペレットはセトラセタムの徐放プロフィールを示し、いずれもインビトロ溶出要件に適合している。

【表 6】

表6 結果 (%)

時間 (hours)	1.00.00	4.00.00	16.00.00
高薬物配合量の ペレット	16	65	100

【0147】

水中におけるインビトロ溶出プロフィールを、USP<711>（装置n°2、50rpm、水性媒体900ml）に従って、16時間にわたって測定した。溶出は、37においてpH6.4のリン酸緩衝液中で行った。

【0148】

（例4）

ブリバラセタム徐放製剤

ブリバラセタムペレットを、表7に示した組成に従って調製した。

【表 7】

表7 ブリバラセタムペレットのコア組成

ステップ		材料	量
	コア	Cellets 700	72%
ステップ1	第1の層	ブリバラセタム	20.0%
		Pharmacoat 603	2.0%
		タルク	6.0%
ステップ2	放出制御被膜	ステップ2からのペレット	83.3%
		Eudragit NE 30D	11.2%
		タルク	4.8%
		Pharmacoat 606	0.7%
ステップ3	外部加工助剤	コロイド状無水シリカ	最終ペレット重量を 基準として0.50%
ステップ4	硬化	ステップ3からのペレットを24時間、50℃に保持	

【0149】

微結晶コアペレットは、商品名Cellet（登録商標）として販売されている。グレード700は、700～1000μmの範囲の平均粒径を指す。商標Pharmacoat（登録商標）として販売されているヒドロプロピルメチルセルロースを結合剤として用いる。グレード603及び606が好ましい。タルクは接着防止剤である。エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマーは、商標Eudragit（登録商標）NE30Dとして販売されている。無水コロイド状シリカは、商標Aerosil（登録商標）200として販売されている。無水コロイド状シリカは、接着防止及び滑沢剤として用いる。

【0150】

得られたペレットはブリバラセタムの徐放プロフィールを示し、いずれもインビトロ溶

出要件に適合している。

【表 8】

表8 結果 (%)

時間 (hours)	1.00.00	4.00.00	16.00.00
プリバラセタムペレット	38	77	95

10

【 0 1 5 1 】

水中におけるインビトロ溶出プロフィールを、USP < 7 1 1 > (装置 n ° 2、5 0 r p m、水性媒体 9 0 0 m l) に従って、1 6 時間にわたって測定した。溶出は、3 7 において p H 6 . 4 のリン酸緩衝液中で行った。

【 0 1 5 2 】

(例 5)

レベチラセタム

レベチラセタムペレットを、表 9 に示した組成に従って調製した。

【表 9】

表9 レベチラセタムペレットのコア組成

20

ステップ		材料	量
	コア	Cellets 700	72%
ステップ 1	第1の層	レベチラセタム	20.0%
		Pharmacoat 603	2.0%
		タルク	6.0%
ステップ 2	放出制御被膜	ステップ2からのペレット	80%
		Eudragit NE 30D	13.9%%
		タルク	5.4%%
		Pharmacoat 606	0.7%%
ステップ 3	外部加工助剤	コロイド状無水シリカ	最終ペレット重量を 基準として0. 50%
ステップ 4	硬化	ステップ3からのペレットを24時間、50℃に保持	

30

40

【 0 1 5 3 】

微結晶コアペレットは、商品名 C e l l e t (登録商標)として販売されている。グレード 7 0 0 は、7 0 0 ~ 1 0 0 0 μ m の範囲の平均粒径を指す。商標 P h a r m a c o a t (登録商標)で販売されているヒドロプロピルメチルセルロースを、結合剤として用いた。グレード 6 0 3 及び 6 0 6 が好ましい。タルクは接着防止剤である。エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマーは、商標 E u d r a g i t (登録商標) N E 3 0 D で販売されている。無水コロイド状シリカは、商標 A e r o s i l (登録商標) 2 0 0 で販売されている。これを接着防止剤及び滑沢剤として用いる。

【 0 1 5 4 】

得られたペレットはレベチラセタムの徐放プロフィールを示し、いずれもインビトロ溶

50

出要件に適合している。

【表 10】

表10 結果 (%)

時間 (hours)	1.00.00	4.00.00	16.00.00
レベチラセタム ペレット	1%	28%	99%

【0155】

水中でのインビトロ溶出プロフィールを、USP<711>(装置n°2、50rpm、水性媒体900ml)に従って、16時間の間隔にわたって測定した。溶出は、37においてpH6.4のリン酸緩衝液中で行った。

【0156】

(例6)

薬理学データ：実験は全て、地域の動物実験倫理委員会のガイドラインに従って行った。

【0157】

海馬切片におけるてんかん様反応：レベチラセタムは、ラット海馬切片において灌流液中の高 K^+ /低 Ca^{2+} 濃度によって誘発されるてんかん様反応、及びビククリン(bicuculline)によって誘発されるてんかん様反応を共に減少させる。高 K^+ /低 Ca^{2+} 濃度又はビククリンによって誘発されるてんかん様反応に対するプリバラセタムの効果を、前述の標準的手順に従って、Sprague-Dawleyラットから調製した横断方向の海馬切片で調べた。てんかん様反応は、人工脳脊髄液(ACSF)(K^+ 3mM、 Ca^{2+} 2.4mM)の正常灌流から、高 K^+ /低 Ca^{2+} 液(HKLCF)(K^+ 7.5mM、 Ca^{2+} 0.5mM)又は5Mビククリンメチオジド(BMI)含有ACSFに移すことによって誘発した。

【0158】

細胞外電場電位(FP)を、切片のCA3野において、2M NaClを充填したガラス管微小電極を用いて記録した。海馬采刺激に反応して誘発されたFPを、10分間隔で記録した。海馬采刺激は、スライスがACSF中にある場合に最大振幅の50~75%の単一ポピュレーションスパイク(PS)を惹起する、定電流長方形パルスによって誘発した。HKLCFモデルにおいては、2分の自発活動性も、誘発反応の各10分の記録間隔の中間で記録した。

【0159】

プリバラセタム又はレベチラセタムのいずれかを切片の溶液に加え、20分後にACSFからHKLCF又は5M BMI含有ACSFのいずれかに移し、実験全体を通して、灌流液中に保持した。

【0160】

マウスにおける聴原性発作：音刺激に対して、ワイルドランニング(wild running)、間代性及び強直性けいれんで反応する、遺伝的に音に敏感な雄マウス(16~28g、n=10匹/群)を用いた。聴原性発作は、音刺激(90dB、10~20kHz)を30秒間加えることによって誘発した。マウスは、生理食塩水、プリバラセタム(i.p.、30分)又はレベチラセタム(i.p.、60分)のいずれかで前処理し、間代性けいれんから保護されたマウスの割合を、抗けいれん活性を評価するための評価項目として用いた。

【0161】

マウスにおける化学的誘発発作：ペンチレンテトラゾール、83mg/kg(s.c.)を用いて、プリバラセタムの抗けいれん性を評価した。生理食塩水で処理した動物における用量作用曲線に基づき、動物の97%において四肢全てに間代性けいれんを誘発する

10

20

30

40

50

用量を、けいれん誘発量として選択した。けいれん誘発薬の投与直後に、マウスを1匹ずつ、小型プラスチックケージ(25×13×8cm)に入れ、四肢全てに間代性けいれんが存在するか否かを60分間観察した。この期間において、強直性けいれん(後肢伸展)の発生及び死亡数も記録した。間代性けいれんから保護されたマウスの割合を計算し、抗けいれん活性の評価項目として用いた。

【0162】

結果

海馬切片におけるてんかん様反応：ラット海馬切片の灌流を正常なACSFからHKLCFに変えることによって、CA3野のてんかん様FPが、定電流海馬刺激に反応して、増加的に発生した。HKLCFのみに曝露された対照切片では、PS1振幅が徐々に増加し、20分以内にプラトー値(4.250.77mV)に達した。これは、ACSF灌流下で記録された値(2.180.15mV、スライス数n=10の平均データ)のほぼ2倍であった。また、定電流の単回刺激によって誘発された、繰り返しPS(即ち、PS2、PS3など)のバーストは、HKLCF灌流の最初の30分における数が、単一のPS1から、誘発バースト当たり平均でPS7.62.3まで著しく増加し、記録の終了までわずかに増加し続け、HKLCFの80分灌流後には誘発バースト当たり平均でPS8.81.6に達した。プリバラセタム及びレベチラセタムはいずれも、これらのてんかん様反応を減少させた。HKLCFの15分の灌流後には、HKLCFのみに曝露された10個の対照切片のうち4個で自発的な電場バーストが発生し、HKLCF中で25分から記録終了までの期間で、全ての対照切片が規則的な電場バーストを示した。プリバラセタム(3.2M)はこの自発的バーストの発生率を減少させたが、レベチラセタム(3.2M)は減少させなかった。

10

20

【0163】

生体試験：扁桃が完全にキンドリングされたラットにおいて、プリバラセタムは、21.2mg/kgの用量から、運動発作強度を著しく抑制したが、レベチラセタムは、170mg/kgの用量から同様な効果を生じた。プリバラセタムはまた、試験した最高用量(212.3mg/kg)において後放電の持続を有意に減少させたが、レベチラセタムは1700mg/kgまではこのパラメーターに対して不活性であった。

【0164】

聴原性発作感受性マウスは、プリバラセタム及びレベチラセタムによって、間代性けいれんの発現から保護された。ED50値を表2に示す。マウスにおいて発作誘発の30分前に腹腔内投与(i.p.)したプリバラセタムはまた、ペンチレンテトラゾールによって誘発された間代性けいれん、及びマウスにおける最大電気ショックによって誘発された強直性後肢伸展から保護したが、ED50値はより高値であった。

30

【0165】

プリバラセタムは、GAERSラットにおける自発的SWDを、2.1mg/kgの用量から有意に抑制し、試験した最高用量(67.9mg/kg)では完全な阻害が見られた。他方、レベチラセタムは、5.4mg/kgの用量からSWDの有意な抑制を生じた。

【0166】

マウスの角膜キンドリング中にプリバラセタムで前処理すると、全身運動発作の発生率が有意に減少した。同様な発生率の減少が、レベチラセタムではより高い用量で観察された。最高用量のプリバラセタムで前処理された群においては、処理終了後の持続性角膜刺激は、全身運動発作の発生率の持続的減少を示した。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/065271

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/50 A61K31/4015		
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		
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, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/027993 A (EURAND INC [US]; VENKATESH GOPI [US]; BOLTRI LUIGI [IT]; COLOMBO ITALO) 6 March 2008 (2008-03-06) page 3, lines 3-18 page 4, line 19 - page 5, line 2 page 6, line 20 - page 9, line 18 page 15, line 11 - page 16, line 5 page 20, lines 1-10 page 22, line 10 - page 23, line 27 claims 5,10,23 ----- -/--	1-13
☒ 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 *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 December 2009		Date of mailing of the international search report 14/12/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Paul Soto, Raquel

Form PCT/ISA210 (second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065271

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ¹	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/102964 A (ROEHM GMBH [DE]; PETEREIT HANS-ULRICH [DE]; LIZIO ROSARIO [DE]; RAVISH) 5 October 2006 (2006-10-05) page 5, line 18 - page 7, line 35 page 9, lines 7-32 page 17, line 2 page 30, line 20 - page 33, line 29 claims 1,2,15	1-13
X,P	WO 2009/036811 A (EVONIK ROEHM GMBH [DE]; PETEREIT HANS-ULRICH [DE]; RAVISHANKAR HEMA [I]) 26 March 2009 (2009-03-26) page 7, line 5 page 15, lines 13-23 page 16, line 19 - page 18, line 2 page 26, line 23 - page 27, line 33 claim 15	1-13
X	US 2006/269605 A1 (LIZIO ROSARIO [DE] ET AL) 30 November 2006 (2006-11-30) paragraphs [0013] - [0027], [0035], [0056], [0072] - [0075], [0087], [0093], [0095], [0096]; claims 1,2,14	1-13
X	US 2007/264346 A1 (GUIMBERTEAU FLORENCE [FR] ET AL) 15 November 2007 (2007-11-15) paragraphs [0082] - [0088], [0093], [0236]; claim 24	1-13
X	US 2008/026051 A1 (LIZIO ROSARIO [DE] ET AL) 31 January 2008 (2008-01-31) paragraphs [0022], [0149], [0207]; claim 25	1-13
X	WO 2006/088864 A (ELAN PHARMA INT LTD [IE]; JENKINS SCOTT [US]; LIVERSIDGE GARY [US]) 24 August 2006 (2006-08-24) cited in the application paragraphs [0010], [0022], [0023], [0038], [0046], [0047], [0051], [0053] claims 1,7	1-13
X	US 2007/298098 A1 (JENKINS SCOTT A [US] ET AL) 27 December 2007 (2007-12-27) cited in the application paragraphs [0010], [0022], [0023], [0027], [0028], [0038], [0046], [0047], [0051] claims 1, 7	1-13
A	US 5 997 905 A (MCTEIGUE DANIEL [US] ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) column 1, line 33 - column 2, line 6 column 4, lines 15-23 column 5, lines 42-45	1-13

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065271

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 505 983 A (KAMADA ETSUO [JP]) 9 April 1996 (1996-04-09) column 2, line 34 - column 3, line 7 column 4, line 52 - column 5, line 7 example 4 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065271

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008027993	A	06-03-2008	AU 2007289235 A1 06-03-2008
		CA 2661683 A1 06-03-2008	
		EP 2056792 A2 13-05-2009	
		KR 20090057410 A 05-06-2009	
		US 2008069878 A1 20-03-2008	
WO 2006102964	A	05-10-2006	CA 2600282 A1 05-10-2006
		CN 101111230 A 23-01-2008	
		EP 1863453 A2 12-12-2007	
		JP 2008534530 T 28-08-2008	
		US 2008220080 A1 11-09-2008	
WO 2009036811	A	26-03-2009	NONE
US 2006269605	A1	30-11-2006	AT 395046 T 15-05-2008
		BR PI0416501 A 09-01-2007	
		CA 2544497 A1 26-05-2005	
		CN 1863515 A 15-11-2006	
		DE 10353186 A1 16-06-2005	
		EP 1684729 A2 02-08-2006	
		WO 2005046649 A2 26-05-2005	
		ES 2307044 T3 16-11-2008	
		JP 2007510676 T 26-04-2007	
		KR 20060121182 A 28-11-2006	
		SI 1684729 T1 31-10-2008	
US 2007264346	A1	15-11-2007	NONE
US 2008026051	A1	31-01-2008	CA 2659026 A1 31-01-2008
		CN 101484149 A 15-07-2009	
		DE 102006035549 A1 31-01-2008	
		EP 2046304 A1 15-04-2009	
		WO 2008012115 A1 31-01-2008	
		KR 20090038438 A 20-04-2009	
WO 2006088864	A	24-08-2006	NONE
US 2007298098	A1	27-12-2007	NONE
US 5997905	A	07-12-1999	AU 773833 B2 10-06-2004
		AU 4735099 A 16-03-2000	
		BR 9904039 A 16-01-2001	
		CA 2281420 A1 04-03-2000	
		CN 1249950 A 12-04-2000	
		DE 69921941 D1 23-12-2004	
		DE 69921941 T2 01-12-2005	
		EP 1000615 A2 17-05-2000	
		ES 2233003 T3 01-06-2005	
		JP 2000109426 A 18-04-2000	
		US 6149943 A 21-11-2000	
US 5505983	A	09-04-1996	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 25/08 (2006.01) A 6 1 P 25/08

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

(74)代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘

(74)代理人 100097870
 弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556
 弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719
 弁理士 金森 久司

(74)代理人 100143258
 弁理士 長瀬 裕子

(74)代理人 100124969
 弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100132492
 弁理士 弓削 麻理

(74)代理人 100112243
 弁理士 下村 克彦

(74)代理人 100162411
 弁理士 井上 慎一

(72)発明者 ファナラ、ドメニコ
 ベルギー国、ブリュッセル、アレー ド ラ ルシェルシュ、60、ユセベ ファルマ、ソシエテ
 アノニム

(72)発明者 エークマン、フレデリック
 ベルギー国、ブリュッセル、アレー ド ラ ルシェルシュ、60、ユセベ ファルマ、ソシエテ
 アノニム

(72)発明者 ベルウェアー、モニク
 ベルギー国、ブリュッセル、アレー ド ラ ルシェルシュ、60、ユセベ ファルマ、ソシエテ
 アノニム

F ターム(参考) 4C076 AA32 AA94 BB01 CC01 DD28Y DD29C DD29Y DD51Q EE10J EE10M
 EE12J EE12M EE23L EE31A EE32K EE32P FF02 FF05 FF07 FF09
 FF25 FF29 FF31 GG13
 4C086 AA01 AA02 BC08 MA03 MA05 MA41 MA52 NA06 NA12 ZA06
 ZA20