

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年6月23日(2011.6.23)

【公表番号】特表2010-526102(P2010-526102A)

【公表日】平成22年7月29日(2010.7.29)

【年通号数】公開・登録公報2010-030

【出願番号】特願2010-506692(P2010-506692)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

C 0 7 D 207/12 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 9/20

A 6 1 P 9/06

C 0 7 D 207/12

【手続補正書】

【提出日】平成23年5月2日(2011.5.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

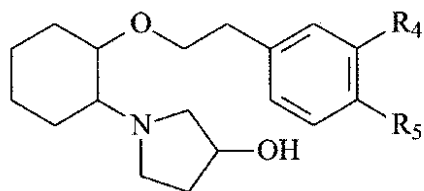
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シトクロム P 4 5 0 (C Y P) 2 D 6 低代謝群 (P M) であると判定された哺乳動物ではなく、シトクロム P 4 5 0 (C Y P) 2 D 6 高代謝群 (E M) であると判定された哺乳動物の不整脈を予防するための組成物であって、該組成物は治療有効量のイオンチャネル調節化合物を含み、該イオンチャネル調節化合物は、構造：

【化 1 8】

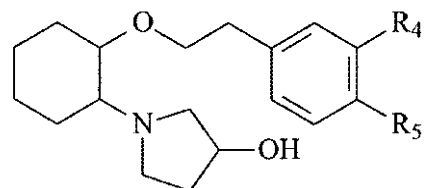


を有し、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、 R_4 および R_5 は、独立して、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される、組成物。

【請求項 2】

シトクロム P 4 5 0 (C Y P) 2 D 6 高代謝群 (E M) またはシトクロム P 4 5 0 (C Y P) 2 D 6 低代謝群 (P M) であると判定された哺乳動物の不整脈を予防するための組成物であって、該組成物はイオンチャネル調節化合物を含み、該イオンチャネル調節化合物は、構造：

【化 2 0】

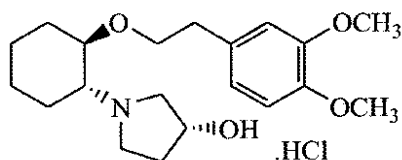


を有し、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、 R_4 および R_5 は、独立して、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択され、ここで、該組成物は、E M であると判定された哺乳動物に治療有効量で投与され、そして P M であると判定された哺乳動物には E M と比較して低減した量で投与されることを特徴とする、方法。

【請求項 3】

前記組成物が、式：

【化 1 9】



の一塩酸塩を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記不整脈が心房性不整脈、心房性細動、心室性不整脈、心室性細動、急性虚血の際に起こる心室性細動、術後不整脈および以前に 1 回以上の不整脈を経験したことがある哺乳動物の再発性不整脈からなる群より選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記治療有効量が、前記哺乳動物の血漿中の前記イオンチャネル調節化合物の最大濃度 (C_{max}) 約 $0.1 \mu g / ml \sim$ 約 $10 \mu g / ml$ を達成するのに充分である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記治療有効量が、前記哺乳動物の血漿中の前記イオンチャネル調節化合物の総濃度が

、約 1 ng/ml ～ 約 $10 \mu\text{g/ml}$ の平均トラフ濃度および / または約 1 ng/ml ～ 約 $10 \mu\text{g/ml}$ の定常状態濃度を有することが達成されるのに充分である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

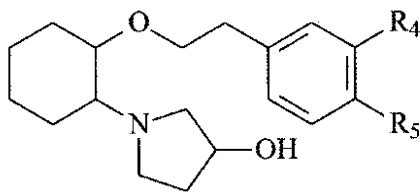
【請求項 7】

前記組成物が、錠剤製剤の 1 回以上の用量で投与されることを特徴とし、該組成物は、カルボマー、マルトデキストリン、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリオキソアセートからなる群より選択される少なくとも 1 種類の親水性マトリックス系ポリマーをさらに含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

シトクロム P 450 によって代謝されるイオンチャネル調節化合物のバイオアベイラビリティを哺乳動物において増大させるための組成物であって、該組成物は、該イオンチャネル調節化合物と、有効量のシトクロム P 450 阻害化合物とを含み、該イオンチャネル調節化合物は、構造：

【化 18】

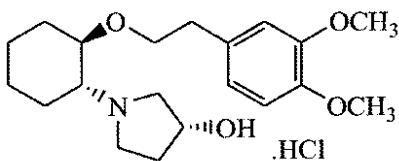


を有し、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、 R_4 および R_5 は、独立して、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される、組成物。

【請求項 9】

前記組成物が、式：

【化 19】



の一塩酸塩を含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

哺乳動物の不整脈の予防のための制御放出錠剤製剤であって、塩酸ベルナカランと 1 種類以上の薬学的に許容され得る賦形剤とを含み、該製剤は、有効量で一定の期間にわたって哺乳動物に経口投与されることを特徴とする、制御放出錠剤製剤。

【請求項 11】

前記 1 種類以上の薬学的に許容され得る賦形剤の少なくとも 1 種類が、カルボマー、マルトデキストリン、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリオキソアセートからなる群より選択される親水性マトリックス系ポリマーである、請求項 10 に記載の製剤。

【請求項 12】

前記有効量の制御放出錠剤製剤が前記哺乳動物に 1 日 2 回の用量で投与され、各用量が約 500 mg の塩酸ベルナカランを含むことを特徴とする、請求項 10 に記載の製剤。

【請求項 13】

前記不整脈が心房性不整脈、心房性細動、心室性不整脈、心室性細動、急性虚血の際に起こる心室性細動、術後不整脈および以前に1回以上の不整脈を経験したことがある哺乳動物の再発性不整脈からなる群より選択される、請求項10に記載の製剤。

【請求項14】

前記期間が48時間より長い、1週間より長い、30日間より長い、または90日間より長い、請求項10に記載の製剤。

【請求項15】

哺乳動物の不整脈の再発を予防または遅延させるための組成物であって、該製剤は、有効量の塩酸ベルナカラントを含み、該組成物は、該哺乳動物に1日2回約500mgの該塩酸ベルナカラントの投薬量で経口投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項16】

哺乳動物の不整脈の再発を予防または遅延させるための組成物であって、該製剤は、有効量の塩酸ベルナカラントを含み、該組成物は、該哺乳動物に1日2回約300mgの該塩酸ベルナカラントの投薬量で経口投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項17】

塩酸ベルナカラントの単位剤形であって、150mg～500mgの塩酸ベルナカラント、約250mgの塩酸ベルナカラント、約300mgの塩酸ベルナカラント、または約500mgの塩酸ベルナカラントを含む、単位剤形。

【請求項18】

前記単位剤形が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース；微晶質セルロースおよびステアリン酸マグネシウムをさらに含む、請求項17に記載の単位剤形。

【請求項19】

約250mgの塩酸ベルナカラント；約100mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース；約25mgのアルファ化デンプン；約75mgのケイ化微晶質セルロース；約67.5mgのラクトース一水和物；約3.75mgのステアリン酸；および約3.75mgのステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

【請求項20】

約300mgの塩酸ベルナカラント；約120mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース；約30mgのアルファ化デンプン；約90mgのケイ化微晶質セルロース；約81mgのラクトース一水和物；約4.5mgのステアリン酸；および約4.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

【請求項21】

約300mgの塩酸ベルナカラント；約150mgのセトステアリールアルコール；約105mgのケイ化微晶質セルロース；約111mgのラクトース一水和物；約4.5mgのステアリン酸；および約4.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

【請求項22】

約500mgの塩酸ベルナカラント；微晶質セルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；およびステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

さらなる実施形態において、本発明は、哺乳動物に有効量の塩酸ベルナカラントを経口投与する工程を含み、前記塩酸ベルナカラントが哺乳動物に約500mgの投薬量で1日2回投与される、哺乳動物の不整脈の再発を予防または遅延させる方法を含む。一実施形態において、塩酸ベルナカラントは哺乳動物に制御放出経口錠剤製剤で投与され、該錠剤

の各々は、約 250 mg の塩酸ベルナカラント；約 100 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース；約 25 mg のアルファ化デンプン；約 75 mg のケイ化微晶質セルロース；約 67.5 mg のラクトース一水和物；約 3.75 mg のステアリン酸；および約 3.75 mg のステアリン酸マグネシウムを含む。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

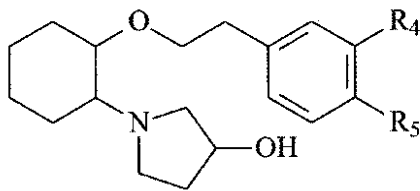
(項目 1)

哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 該哺乳動物が、シトクロム P 450 (CYP) 2D6 低代謝群 (PM) であるか、シトクロム P 450 (CYP) 2D6 高代謝群であるかを判定する工程；および

(b) 該哺乳動物に、構造：

【化 18】

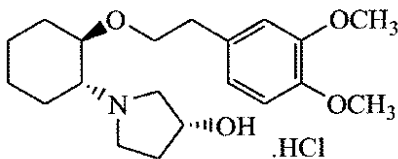


を有するイオンチャネル調節化合物を含む組成物の治療有効量を投与する工程を含み、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、 R_4 および R_5 は、独立して、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される、方法。

(項目 2)

前記組成物が、式：

【化 19】



の一塩酸塩を含む、項目 1 に記載の方法。

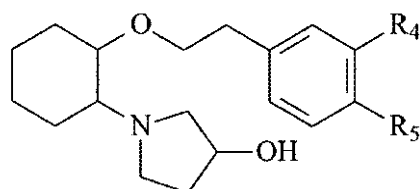
(項目 3)

哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 該哺乳動物が、シトクロム P 450 (CYP) 2D6 低代謝群 (PM) であるのか、またはシトクロム P 450 (CYP) 2D6 高代謝群であるかを判定する工程；および

(b) 該哺乳動物に、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ~ 約 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿濃度 (C_{max}) が少なくともある程度の期間、達成されるのに十分な量のイオンチャネル調節化合物を投与する工程を含み、該イオンチャネル調節化合物は、式：

【化 20】

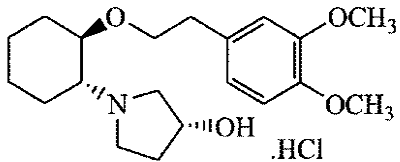


のイオンチャネル調節化合物を含み、該式は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、 R_4 および R_5 は、独立して、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される、方法。

(項目4)

前記イオンチャネル調節化合物が、式：

【化21】



の一塩酸塩である、項目3に記載の方法。

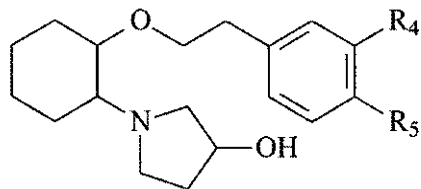
(項目5)

シトクロムP450 (CYP) 2D6 低代謝群 (PM) である哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 該哺乳動物がシトクロムP450 (CYP) 2D6 PMであると特定する工程；および

(b) 該哺乳動物に、構造：

【化22】

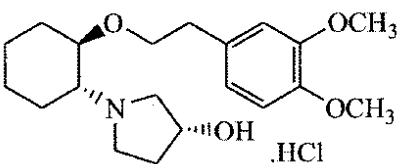


を有するイオンチャネル調節化合物を含む組成物の治療有効量を投与する工程を含み、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、 R_4 および R_5 は、独立して、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される、方法。

(項目6)

前記組成物が、式：

【化23】



の一塩酸塩を含む、項目5に記載の方法。

(項目7)

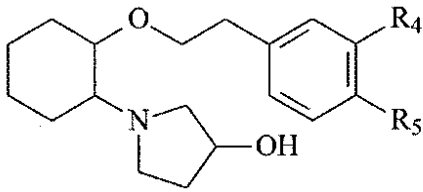
シトクロムP450 (CYP) 2D6 高代謝群 (EM) である哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 該哺乳動物がシトクロムP450 (CYP) 2D6 EMであると特定する工程

；および

(b) 該哺乳動物に、構造：

【化 2 4】

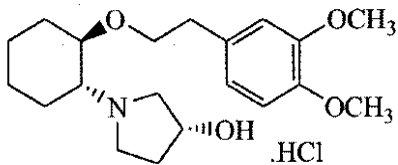


を有するイオンチャネル調節化合物を含む組成物の治療有効量を投与する工程を含み、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含し、式中、 R_4 および R_5 は、独立して、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される、方法。

(項目 8)

前記組成物が、式：

【化 2 5】



の一塩酸塩を含む、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

投与が、経口、局所、非経口、舌下、経直腸、経膈、および鼻腔内からなる群より選択される経路によるものである、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 10)

前記非経口投与が、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、硬膜外注射、胸骨内注射、および注入からなる群より選択される、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記経口投与が、粉末剤、顆粒剤、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、チューインガム、オブラート、およびロゼンジからなる群より選択される経口投薬形態を投与することを含む、項目 9 に記載の方法。

(項目 12)

前記不整脈が心房性不整脈である、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 13)

前記心房性不整脈が心房性細動である、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記不整脈が心室性不整脈である、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 15)

前記心室性不整脈が心室性細動である、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

前記心室性細動が急性虚血の際に起こるものである、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記不整脈が術後不整脈である、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 18)

前記不整脈が、以前に 1 回以上の不整脈を経験したことがある哺乳動物の再発性不整脈である、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 19)

前記治療有効量が、前記哺乳動物の血漿中の前記イオンチャネル調節化合物の総濃度が、約 1 ng/ml ～ 約 $10 \text{ }\mu\text{g/ml}$ の平均トラフ濃度および / または約 1 ng/ml ～ 約 $10 \text{ }\mu\text{g/ml}$ の定常状態濃度を有することが達成されるのに充分である、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 20)

前記哺乳動物の血漿中の前記イオンチャネル調節化合物の総濃度が、約 $0.3 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ～ 約 $3 \text{ }\mu\text{g/ml}$ の平均トラフ濃度および / または約 $0.3 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ～ 約 $3 \text{ }\mu\text{g/ml}$ の定常状態濃度を有する、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記イオンチャネル調節化合物が、2 回以上の用量で投与される、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 22)

前記イオンチャネル調節化合物が、該イオンチャネル調節化合物と、カルボマー、マルトデキストリン、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリオキソアセートからなる群より選択される少なくとも 1 種類の親水性マトリックス系ポリマーとを含む錠剤製剤の 1 回以上の用量で投与される、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 23)

前記イオンチャネル調節化合物が、約 $50 \sim 1500 \text{ mg/日}$ の投薬量で投与される、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 24)

哺乳動物においてシトクロム P450 によって代謝されるイオンチャネル調節化合物のバイオアベイラビリティを増大させる方法であって、該哺乳動物に、該イオンチャネル調節化合物と、有効量のシトクロム P450 阻害化合物を投与する工程を含む、方法。

(項目 25)

シトクロム P450 (CYP) 2D6 によって代謝されるイオンチャネル調節化合物の長期投与に適した哺乳動物を特定する方法であって、該方法は：

(a) 不整脈のリスクがある哺乳動物を特定する工程；および

(b) 該哺乳動物がシトクロム P450 (CYP) 2D6 高代謝群 (EM) であると判定する工程を含む、方法。

(項目 26)

前記不整脈が、再発性不整脈または術後不整脈である、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

前記哺乳動物が、以前に 1 回以上の不整脈を経験したことがある、項目 25 に記載の方法。

(項目 28)

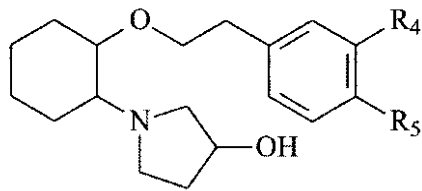
哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 不整脈のリスクがある哺乳動物を特定する工程；

(b) 該哺乳動物がシトクロム P450 (CYP) 2D6 高代謝群 (EM) であると判定する工程；および

(c) 該哺乳動物に、構造：

【化 2 6】



を有するイオンチャネル調節化合物を含む組成物の治療有効量を投与する工程
 を含み、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性
 体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含
 し、式中、 R_4 および R_5 は、独立して、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選
 択され、該化合物が該哺乳動物に長期間投与される、方法。

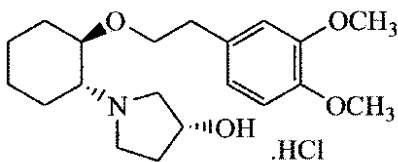
(項目 2 9)

前記化合物が経口投与される、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記組成物が、式：

【化 2 7】



の一塩酸塩を含む、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 1)

シトクロム P 4 5 0 (CYP) 2 D 6 によって代謝されるイオンチャネル調節化合物の
 長期投与から除外される哺乳動物を特定する方法であって、該哺乳動物がシトクロム P 4
 5 0 (CYP) 2 D 6 低代謝群 (PM) であると判定する工程を含む、方法。

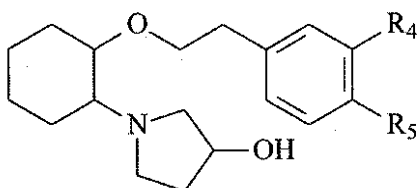
(項目 3 2)

哺乳動物の不整脈を予防する方法であって、該方法は：

(a) 該哺乳動物を、シトクロム P 4 5 0 (CYP) 2 D 6 高代謝群 (EM) またはシ
 トクロム P 4 5 0 (CYP) 2 D 6 低代謝群 (PM) であると特定する工程；および

(b) 該哺乳動物がシトクロム P 4 5 0 (CYP) 2 D 6 EM と特定された場合は、
 該哺乳動物に、構造：

【化 2 8】



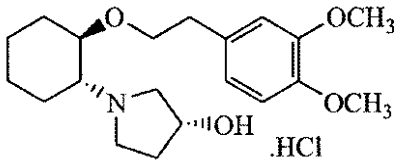
を有するイオンチャネル調節化合物を含む組成物の治療有効量を投与する工程
 を含み、該構造は、それらの単離された鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性
 体ならびにそれらの混合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容され得る塩を包含
 し、式中、 R_4 および R_5 は、独立して、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選

択される、方法。

(項目 3 3)

前記組成物が、式：

【化 2 9】



の一塩酸塩を含む、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

哺乳動物に、塩酸ベルナカラントと 1 種類以上の薬学的に許容され得る賦形剤とを含む制御放出錠剤製剤の有効量を一定の期間、経口投与する工程を含む、哺乳動物の不整脈の予防方法。

(項目 3 5)

前記哺乳動物に投与される塩酸ベルナカラントの量が 600 mg / 日より多い、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記哺乳動物に投与される塩酸ベルナカラントの量が 600 mg / 日 ~ 1800 mg / 日である、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記哺乳動物に投与される塩酸ベルナカラントの量が約 1000 mg / 日である、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記 1 種類以上の薬学的に許容され得る賦形剤の少なくとも 1 種類が、カルボマー、マルチデキストリン、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリオキソアセテートからなる群より選択される親水性マトリックス系ポリマーである、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記制御放出錠剤製剤が、約 250 mg の塩酸ベルナカラント；約 100 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース；約 25 mg のアルファ化デンプン；約 75 mg のケイ化微晶質セルロース；約 67.5 mg のラクトース一水和物；約 3.75 mg のステアリン酸；および約 3.75 mg のステアリン酸マグネシウムを含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記制御放出錠剤製剤が、約 300 mg の塩酸ベルナカラント；約 120 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース；約 30 mg のアルファ化デンプン；約 90 mg のケイ化微晶質セルロース；約 81 mg のラクトース一水和物；約 4.5 mg のステアリン酸；および約 4.5 mg のステアリン酸マグネシウムを含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記制御放出錠剤製剤が、約 300 mg の塩酸ベルナカラント；約 150 mg のセトステアリールアルコール；約 105 mg のケイ化微晶質セルロース；約 111 mg のラクトース一水和物；約 4.5 mg のステアリン酸；および約 4.5 mg のステアリン酸マグネシウムを含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記哺乳動物に投与される塩酸ベルナカラントの量が約 1000 mg / 日である、項目 3 9 ~ 4 1 いずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記有効量の制御放出錠剤製剤が前記哺乳動物に 1 日 2 回以上の用量で投与される、項

目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記有効量の制御放出錠剤製剤が前記哺乳動物に 1 日 2 回の用量で投与され、各用量が約 5 0 0 m g の塩酸ベルナカラントを含む、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記不整脈が再発性不整脈である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記不整脈が術後不整脈である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記期間が 4 8 時間より長い、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記期間が 1 週間より長い、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記期間が 3 0 日間より長い、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記期間が 9 0 日間より長い、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

哺乳動物の不整脈の再発を予防または遅延させる方法であって、該方法は、該哺乳動物に有効量の塩酸ベルナカラントを経口投与する工程を含み、該塩酸ベルナカラントが該哺乳動物に約 5 0 0 m g の投薬量で 1 日 2 回投与される、方法。

(項目 5 2)

前記塩酸ベルナカラントが前記哺乳動物に制御放出経口錠剤製剤で投与され、該錠剤が各々、約 2 5 0 m g の塩酸ベルナカラント；約 1 0 0 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース；約 2 5 m g のアルファ化デンプン；約 7 5 m g のケイ化微晶質セルロース；約 6 7 . 5 m g のラクトース一水和物；約 3 . 7 5 m g のステアリン酸；および約 3 . 7 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

哺乳動物の不整脈の再発を予防または遅延させる方法であって、該哺乳動物に有効量の塩酸ベルナカラントを経口投与する工程を含み、該塩酸ベルナカラントが該哺乳動物に約 3 0 0 m g の投薬量で 1 日 2 回投与される、方法。

(項目 5 4)

前記塩酸ベルナカラントが前記哺乳動物に制御放出経口錠剤製剤で投与され、各々の錠剤が、約 3 0 0 m g の塩酸ベルナカラント；約 1 2 0 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース；約 3 0 m g のアルファ化デンプン；約 9 0 m g のケイ化微晶質セルロース；約 8 1 m g のラクトース一水和物；約 4 . 5 m g のステアリン酸；および約 4 . 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記塩酸ベルナカラントが前記哺乳動物に制御放出経口錠剤製剤で投与され、各々の錠剤が、約 3 0 0 m g の塩酸ベルナカラント；約 1 5 0 m g のセトステアリールアルコール；約 1 0 5 m g のケイ化微晶質セルロース；約 1 1 1 m g のラクトース一水和物；約 4 . 5 m g のステアリン酸；および約 4 . 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 6)

1 5 0 m g ~ 5 0 0 m g の塩酸ベルナカラントを含む、塩酸ベルナカラントの単位剤形。

(項目 5 7)

約 2 5 0 m g の塩酸ベルナカラントを含む、項目 5 6 に記載の単位剤形。

(項目 5 8)

約 3 0 0 m g の塩酸ベルナカラントを含む、項目 5 6 に記載の単位剤形。

(項目 5 9)

約 5 0 0 m g の塩酸ベルナカラントを含む、項目 5 6 に記載の単位剤形。

(項目 6 0)

約 2 5 0 m g の塩酸ベルナカラント；約 1 0 0 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース；約 2 5 m g のアルファ化デンプン；約 7 5 m g のケイ化微晶質セルロース；約 6 7 . 5 m g のラクトース一水和物；約 3 . 7 5 m g のステアリン酸；および約 3 . 7 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

(項目 6 1)

約 3 0 0 m g の塩酸ベルナカラント；約 1 2 0 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース；約 3 0 m g のアルファ化デンプン；約 9 0 m g のケイ化微晶質セルロース；約 8 1 m g のラクトース一水和物；約 4 . 5 m g のステアリン酸；および約 4 . 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。

(項目 6 2)

約 3 0 0 m g の塩酸ベルナカラント；約 1 5 0 m g のセトステアリールアルコール；約 1 0 5 m g のケイ化微晶質セルロース；約 1 1 1 m g のラクトース一水和物；約 4 . 5 m g のステアリン酸；および約 4 . 5 m g のステアリン酸マグネシウムを含む、塩酸ベルナカラントの制御放出錠剤製剤。