

【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30年3月1日(2018.3.1)

【公表番号】特表2017-503823(P2017-503823A)

【公表日】平成29年2月2日(2017.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2017-005

【出願番号】特願2016-547847(P2016-547847)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/451	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/30	(2006.01)
A 6 1 K	9/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/44	(2017.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/451
A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/30
A 6 1 K	9/22
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/26

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月22日(2018.1.22)

【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】

治療上有効量のブリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩、および少なくとも1種の薬学的に許容し得る速度制御賦形剤を含み、約1,400ng/m1以下の平均C<sub>max</sub>を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、調節放出固体経口剤形。

【請求項2】

前記固体経口剤形が、a)約1,157ng/m1以下、b)約906ng/m1以下、もしくはc)約499ng/m1以下の平均C<sub>max</sub>を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、または、

前記固体経口剤形が、a)単回用量投与後に測定される約718ng/m1以下、b)単回用量投与後に測定される約486ng/m1以下、もしくはc)単回用量投与後に測定される約327ng/m1以下の平均C<sub>max</sub>を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、または、

前記固体経口剤形が、C<sub>max</sub>a)約382ng/m1~約1,568ng/m1、b)871ng/m1~1,568ng/m1、c)382ng/m1~1,287ng/m1、もしくはd)639ng/m1~1,287ng/m1を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、または、

前記固体経口剤形が、C<sub>max</sub>a)約244ng/m1~約1,002ng/m1、b)244ng/m1~813ng/m1、c)493ng/m1~1,002ng/m1、もしくはd)324ng/m1~813ng/m1を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、または、

請求項1に記載の調節放出固体経口剤形。

【請求項3】

AUC<sub>tau</sub>が約5,253ng·h/m1以上である、または、

AUC<sub>0-inf</sub>が約2,249ng·h/m1以上である、または、

平均AUC<sub>tau</sub>が、a)約7,178ng·h/m1以上、b)約14,185ng·h/m1以上、もしくはc)約18,065ng·h/m1以上である、または、

平均AUC<sub>0-inf</sub>が、a)約5,043ng·h/m1以上、b)約7,897ng·h/m1以上、もしくはc)約13,594ng·h/m1以上である、

請求項1または2に記載の調節放出固体経口剤形。

【請求項4】

前記剤形が、ブリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩約90mg、約100mg、約125mg、約135mg、約150mg、約180mg、約200mg、約225mg、約250mg、または約315mgを含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

【請求項5】

治療上有効量のブリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩、および少なくとも1種の薬学的に許容し得る速度制御賦形剤を含む、調節放出固体経口剤形であって、

a)ブリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分、もしくは

b)ブリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の10%~49%を含有する、即時放出固体経口剤形の1日2回の投与から生じる平均C<sub>max</sub>より低い、平均C<sub>max</sub>を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、または、

a)ブリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、ブリドピジン45mgより多く、b)ブリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、ブリドピジン少な



ドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩の量が、約 90 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 135 mg、約 150 mg、約 180 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、もしくは約 315 mg であり、任意に、即時放出固体経口剤形の前記 1 日 2 回の投与は、5 ~ 10 時間、6 ~ 8 時間、6.5 時間または 7 時間の投薬間の時間間隔を有する。

調節放出固体経口剤形。

【請求項 6】

a) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の 1 日 2 回の投与によりもたらされる平均  $AUC_{tau}$  の少なくとも約 50 % である、平均  $AUC_{tau}$  を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、b) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の 1 日 2 回の投与によりもたらされる平均  $AUC_{tau}$  の少なくとも約 60 % である、平均  $AUC_{tau}$  を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、c) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の 1 日 2 回の投与によりもたらされる平均  $AUC_{tau}$  の少なくとも約 70 % である、平均  $AUC_{tau}$  を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、d) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の 1 日 2 回の投与によりもたらされる平均  $AUC_{tau}$  の少なくとも約 80 % である、平均  $AUC_{tau}$  を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、e) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の 1 日 2 回の投与によりもたらされる平均  $AUC_{tau}$  の少なくとも約 90 % である、平均  $AUC_{tau}$  を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、または f) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の 1 日 2 回の投与によりもたらされる平均  $AUC_{tau}$  の少なくとも約 95 % である、平均  $AUC_{tau}$  を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、任意に

即時放出固体経口剤形の前記 1 日 2 回の投与が、5 ~ 10 時間、6 ~ 8 時間、6.5 時間、または 7 時間の投薬間の時間間隔を有する。

請求項 5 に記載の調節放出固体経口剤形。

【請求項 7】

前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出剤形の 1 日 2 回の投与から生じる平均  $C_{max}$  と比較して百分率で低減される、平均  $C_{max}$  を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、前記百分率が少なくとも 5 % である、または、

前記百分率が、a) 少なくとも 10 %、b) 少なくとも 20 %、c) 少なくとも 30 %、d) 少なくとも 40 %、e) 少なくとも 50 %、f) 少なくとも 60 %、g) 少なくとも 70 %、h) 10 % ~ 60 %、i) 20 % ~ 50 %、j) 約 25 %、k) 約 35 %、もしくは l) 約 50 % である、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の調節放出固体経口剤形。

【請求項 8】

薬物の投与後、前記薬物の最大血漿、血清、または血液濃度を達成するのに必要とされる平均時間が、2 時間超、もしくは 4 時間超である、または、

プリドピジンの前記薬学的に許容し得る塩が塩酸塩である、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の調節放出固体経口剤形。

【請求項 9】

前記インビボ血漿特性が、定常状態において、または、

単回用量投与後に測定され、任意に、 $AUC_{inf}$  が  $AUC_{0-24}$  から推定され、

a) 前記固体経口剤形が、前記プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の前記 1 日 2 回の投与によりもたらされる前記平均  $AUC_{0-inf}$  の少なくとも約 50 % である、平均  $AUC_{0-inf}$  を有するインビボ血漿プリド

ピジン濃度特性をもたらし、b) 前記固体経口剤形が、前記プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の前記1日2回の投与によりもたらされる前記平均AUC<sub>0-inf</sub>の少なくとも約55%である、平均AUC<sub>0-inf</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、またはc) 前記固体経口剤形が、前記プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の前記1日2回の投与によりもたらされる前記平均AUC<sub>0-inf</sub>の少なくとも約75%である、平均AUC<sub>0-inf</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらす

、  
請求項1～8のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

【請求項10】

a) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、バスケット型装置に置かれたとき、1時間後にプリドピジンの50%以下を放出し、b) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、3時間後にプリドピジンの75%以下を放出し、もしくはc) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、10時間後にプリドピジンの80%以上を放出する、または

、  
a) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、2時間後にプリドピジンの30%以下を放出し、b) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、4時間後にプリドピジンの50%以下を放出し、c) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、6時間後にプリドピジンの65%以下を放出し、もしくはd) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、12時間後にプリドピジンの75%以上を放出し、好ましくは前記剤形が錠剤の形態にある

、  
請求項1～9のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

【請求項11】

前記速度制御賦形剤が、硬化ヒマシ油、ポリエチレンオキシド、エチルセルロースヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ポリビニルアルコール(PVA)、ビニルアルコール重合体、ポリクリレート、ポリメタクリレート、エチルアクリレート-メチルメタクリレート共重合体、モノステアリン酸グリセリン、およびその混合物からなる群より選択される重合材料であり、好ましくは、前記重合材料は、少なくともヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)と硬化ヒマシ油の組み合わせであり。

さらに好ましくは、(a) 前記重合材料がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、前記固体経口投薬形態の約38重量%である、(b) 前記重合材料が硬化ヒマシ油であり、前記硬化ヒマシ油が、前記固体経口投薬形態の約38重量%である、または(c) 前記重合材料がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、前記固体経口投薬形態の約37重量%であり、前記エチルセルロースが、前記固体経口投薬形態の約1.5～約3.0重量%である、

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形。

【請求項 1 2】

前記速度制御賦形剤の総量が、前記剤形の総重量の約 8 % ~ 約 70 %、前記剤形の総重量の約 10 % ~ 約 50 %、または前記剤形の総重量の約 20 % ~ 約 50 %、前記剤形の総重量の約 30 % ~ 約 50 % もしくは約 30 % ~ 約 40 % である、または

前記重合材料が、前記固形経口投薬形態の 10 ~ 50 重量%、20 ~ 50 重量%、30 ~ 50 重量%、30 ~ 40 重量%、35 ~ 40 重量%、少なくとも 10 重量%、少なくとも 20 重量%、少なくとも 25 重量%、少なくとも 30 重量%、少なくとも 35 重量%、少なくとも 40 重量%、約 37 重量%、約 38 重量%、もしくは約 40 重量% であり、

任意に、前記プリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩対前記速度制御賦形剤の重量比が、約 0.2 : 1 ~ 約 1 : 1 であり、好ましくは、約 0.3 : 1 ~ 約 0.8 : 1 であり、好ましくは、約 0.5 : 1 ~ 約 0.7 : 1 である

請求項 1 1 に記載の調節放出固形経口剤形。

【請求項 1 3】

(a) エチルセルロースをさらに含み、好ましくは、前記エチルセルロースの総量が、前記剤形の総重量の約 0.5 % ~ 約 10 %、前記剤形の総重量の約 0.5 % ~ 約 7.2 %、前記剤形の総重量の約 1.0 % ~ 約 5 %、前記剤形の総重量の約 1.0 % ~ 約 3.0 %、前記剤形の総重量の約 1.5 % ~ 約 3.0 %、前記剤形の総重量の約 1.5 % ~ 約 2.4 %、前記剤形の約 1.5 重量%、もしくは前記剤形の約 2.4 重量% もしくは 2.9 重量% である、または

(b) 水溶性または水不溶性親水性重合体、膨潤性ネットワークを有する重合体、ヒドロゲル、および他の重合体ともしくは粘膜と架橋結合することができる基を有する重合体からなる群より選択され、好ましくは、ポリエチレンオキシドである粘膜付着剤をさらに含み、前記プリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩が、前記剤形の約 15 ~ 約 60 重量%、約 25 ~ 約 50 重量%、もしくは約 25 重量% 含まれる

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形、および結合剤、充填剤、可塑剤、滑剤および滑沢剤、ならびにその混合物からなる群より選択される 1 種以上の薬学的に許容し得る担体または賦形剤を含む医薬製剤であって、任意に

(a) 前記結合剤が、デンプン、アルファ化デンプン、ポリエチレンオキシド、セルロース重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、およびその混合物からなる群より選択され、

(b) 前記充填剤が、微結晶セルロース、糖球、ラクトース、ソルビトール、デキストロース、スクロース、マンニトール、第 2 または第 3 リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、retalac (登録商標)、およびその混合物からなる群より選択され、任意に、前記充填剤が (i) 微結晶セルロース、(ii) ケイ酸化微結晶セルロース、もしくは (iii) その混合物であり、好ましくは、前記充填剤が、前記固形経口投薬形態の 5 ~ 約 64 重量%、前記固形経口投薬形態の 10 ~ 約 50 重量%、前記固形経口投薬形態の 15 ~ 約 45 重量%、前記固形経口投薬形態の 20 ~ 40 重量%、前記固形経口投薬形態の約 34 重量%、前記固形経口投薬形態の約 16 重量%、前記固形経口投薬形態の約 17 重量%、または前記固形経口投薬形態の約 18 重量% であり、最も好ましくは、前記充填剤が、ケイ酸化微結晶セルロースとラクトースの混合物であり、ケイ酸化微結晶セルロースが、前記固形経口投薬形態の約 16 重量% であり、ラクトースが、前記固形経口投薬形態の約 17 重量% または約 18 重量% であり、

(c) 前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、グリセリン、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、フタル酸ジエチル、およびその混合物からなる群より選択され、

(d) 前記滑剤が、デンプン、アルファ化デンプン、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化

ケイ素、タルク、およびその混合物からなる群より選択され、好ましくは、前記滑剤が、前記固体経口投薬形態の0.2～約4重量%、前記固体経口投薬形態の0.4～約3重量%、または前記固体経口投薬形態の0.43～約2.0重量%であり、前記固体経口投薬形態の1.7～約4重量%、前記固体経口投薬形態の1.7～約3重量%、前記固体経口投薬形態の1.7～約2.0重量%、前記固体経口投薬形態の1.7～1.8重量%、前記固体経口投薬形態の約1.7重量%、または前記固体経口投薬形態の約1.8重量%であり、

(e) 前記滑潤剤が、フル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、タルク、ベヘン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリン、およびその混合物からなる群より選択され、好ましくは、前記滑潤剤が、前記固体経口投薬形態の0.3～約4重量%、前記固体経口投薬形態の0.5～約3重量%、前記固体経口投薬形態の1.1～約2.0重量%、前記固体経口投薬形態の1.7～約4重量%、前記固体経口投薬形態の1.7～約3重量%、前記固体経口投薬形態の1.7～約2.3重量%、前記固体経口投薬形態の1.8～約2.2重量%、または前記固体経口投薬形態の約2重量%である、

医薬製剤。

#### 【請求項15】

ハンチントン病、パーキンソン病、医原性および非医原性パーキンソニズム、ジスキニア、ジストニア、トウレット症、医原性および非医原性精神病ならびに幻覚症、統合失調症障害もしくは統合失調症様障害、気分および不安障害、躁うつ病、うつ病、強迫性疾患、睡眠障害、自閉症スペクトラム障害、A D H D、年齢に関連する認知障害、アルコールおよび麻薬として用いられる物質の中毒、アルツハイマー病、またはレット症候群の処置において用いるための、請求項1～14のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形または医薬製剤。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0238

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0238】

参考文献

Clinicaltrials.gov Clinical Trial Identifier NCT02006472, "A Phase 2, to Evaluating the Safety and Efficacy of Pridopidine Versus Placebo for Symptomatic Treatment in Patients With Huntington's Disease."

de Yebenes JG, Landwehrmeyer B, Squitieri F, Reilmann R, Rosser A, Barker RA, Saft C, Magnet MK, Sword A, Rembratt A, Tedroff J; MermaiHD study investigators, "Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington's disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial," Lancet Neurol. 2011 Dec;10(12):1049-57. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70233-2. Epub 2011 Nov 7.

Huntington Study Group HART Investigators, "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease," Mov Disord. 2013 Sep;28(10):1407-15. doi: 10.1002/mds.25362. Epub 2013 Feb 28.

Hellden A, Panagiotidis G, Johansson P, Waters N, Waters S, Tedroff J, Bertilsson L. "The dopaminergic stabilizer pridopidine is to a major extent N-depropylated by CYP2D6 in humans" Eur J Clin Pharmacol. 2012 Sep; 68(9):1281-6. Epub 2012 Mar 8.

Lindskov Krog P, Osterberg O, Gundorf Drewes P, Rembratt A, Schultz A, Timmer W. "Pharmacokinetic and tolerability profile of pridopidine in healthy-volunteer poor and extensive CYP2D6 metabolizers, following single and multiple dosing" E

ur J Drug Metab Pharmacokinet. 2013 Mar;38(1):43-51. Epub 2012 Sep 5.

Osterberg, et al. "A single center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple-ascending doses of pridopidine in healthy volunteers" Poster presented at Sixth Annual Huntington Disease Clinical Research Symposium, Nov 2012, Seattle, Washington, USA. Neurotherapeutics

以下に、本願の出願当初の請求項を実施の態様として付記する。

[ 1 ] 治療上有効量のブリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩、および少なくとも 1 種の薬学的に許容し得る速度制御賦形剤を含み、約 1,400 ng / m1 以下の平均  $C_{max}$  を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、調節放出固形経口剤形。

[ 2 ] 前記固形経口剤形が、a) 約 1,157 ng / m1 以下、b) 約 906 ng / m1 以下、または c) 約 499 ng / m1 以下の平均  $C_{max}$  を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、[ 1 ] に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 3 ] 前記固形経口剤形が、a) 単回用量投与後に測定される約 718 ng / m1 以下、b) 単回用量投与後に測定される約 486 ng / m1 以下、または c) 単回用量投与後に測定される約 327 ng / m1 以下の平均  $C_{max}$  を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、[ 1 ] に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 4 ] 前記固形経口剤形が、 $C_{max}$  a) 約 382 ng / m1 ~ 約 1,568 ng / m1、b) 871 ng / m1 ~ 1,568 ng / m1、c) 382 ng / m1 ~ 1,287 ng / m1、または d) 639 ng / m1 ~ 1,287 ng / m1 を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、[ 1 ] に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 5 ] 前記固形経口剤形が、 $C_{max}$  a) 約 244 ng / m1 ~ 約 1,002 ng / m1、b) 244 ng / m1 ~ 813 ng / m1、c) 493 ng / m1 ~ 1,002 ng / m1、または d) 324 ng / m1 ~ 813 ng / m1 を有するインビボ血漿ブリドピジン濃度特性をもたらす、[ 1 ] に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 6 ]  $AUC_{tau}$  が約 5,253 ng · h / m1 以上である、[ 1 ]、[ 2 ] および [ 4 ] のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 7 ]  $AUC_{0-inf}$  が約 2,249 ng · h / m1 以上である、[ 1 ]、[ 3 ] および [ 5 ] のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 8 ] 平均  $AUC_{tau}$  が、a) 約 7,178 ng · h / m1 以上、b) 約 14,185 ng · h / m1 以上、または c) 約 18,065 ng · h / m1 以上である、[ 1 ]、[ 2 ]、[ 4 ] および [ 6 ] のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 9 ] 平均  $AUC_{0-inf}$  が、a) 約 5,043 ng · h / m1 以上、b) 約 7,897 ng · h / m1 以上、または c) 約 13,594 ng · h / m1 以上である、[ 1 ]、[ 3 ]、[ 5 ] および [ 7 ] のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 10 ] 前記剤形が、ブリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩約 22.5 mg ~ 約 350 mg、約 45 mg ~ 約 300 mg、または約 90 mg ~ 約 250 mg を含む、[ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 11 ] 前記剤形が、ブリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩少なくとも約 90 mg、少なくとも約 100 mg、少なくとも約 125 mg、少なくとも約 135 mg、少なくとも約 150 mg、少なくとも約 180 mg、少なくとも約 200 mg、少なくとも約 225 mg、少なくとも約 250 mg、または少なくとも約 315 mg を含む、[ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 12 ] 前記剤形が、ブリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩約 90 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 135 mg、約 150 mg、約 180 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、または約 315 mg を含む、[ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 13 ] 前記インビボ血漿特性が定常状態において測定される、[ 1 ]、[ 2 ]、[ 4 ]、[ 6 ]、[ 8 ] および [ 10 ] ~ [ 12 ] のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経

口剤形。

[ 14 ] 前記インビボ血漿特性が単回用量投与後に測定される、[ 1 ]、[ 3 ]、[ 5 ]、[ 7 ]、[ 9 ] および [ 10 ] ~ [ 12 ] のいずれか 1 項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 15 ]  $AUC_{inf}$  が  $AUC_{0-24}$  から推定される、[ 14 ] に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 16 ] 治療上有効量のプリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩、および少くとも 1 種の薬学的に許容し得る速度制御賦形剤を含む、調節放出固形経口剤形であって、a ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分、または b ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の 10 % ~ 49 % を含有する、即時放出固形経口剤形の 1 日 2 回の投与から生じる平均  $C_{max}$  より低い、平均  $C_{max}$  を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらす、調節放出固形経口剤形。

[ 17 ] a ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン 45 mg より多く、b ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 90 mg であり、即時放出剤形が、プリドピジン約 45 mg を含有し、c ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 100 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 45 mg を含有し、d ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 125 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 45 mg を含有し、e ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 135 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 45 mg を含有し、f ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 135 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 67.5 mg を含有し、g ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 150 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 45 mg を含有し、h ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 150 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 67.5 mg を含有し、i ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 180 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 45 mg を含有し、j ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 180 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 67.5 mg を含有し、k ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 180 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 90 mg を含有し、l ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 200 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 45 mg を含有し、m ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 200 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 67.5 mg を含有し、n ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 200 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 90 mg を含有し、o ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 225 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 45 mg を含有し、p ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 225 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 67.5 mg を含有し、q ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 225 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 90 mg を含有し、r ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 225 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 112.5 mg を含有し、s ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 250 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 45 mg を含有し、t ) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約 250 mg であり、即時放出固形経口剤形が、プリドピジン約 67.5 mg を含有

し、u) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約250mgであり、即時放出固体経口剤形が、プリドピジン約90mgを含有し、v) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約250mgであり、即時放出固体経口剤形が、プリドピジン約112.5mgを含有し、w) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約315mgであり、即時放出固体経口剤形が、プリドピジン約45mgを含有し、x) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約315mgであり、即時放出固体経口剤形が、プリドピジン約67.5mgを含有し、y) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約315mgであり、即時放出固体経口剤形が、プリドピジン約90mgを含有し、z) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約315mgであり、即時放出固体経口剤形が、プリドピジン約112.5mgを含有し；またはaa) プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量が、プリドピジン少なくとも約315mgであり、即時放出固体経口剤形が、プリドピジン約157.5mgを含有する、[16]に記載の調節放出固体経口剤形。

[18] 前記プリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩の量が、約90mg、約100mg、約125mg、約135mg、約150mg、約180mg、約200mg、約225mg、約250mg、もしくは約315mgである、[16]に記載の調節放出固体経口剤形。

[19] aa) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の1日2回の投与によりもたらされる平均AUC<sub>tau</sub>の少なくとも約50%である、平均AUC<sub>tau</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、bb) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の1日2回の投与によりもたらされる平均AUC<sub>tau</sub>の少なくとも約60%である、平均AUC<sub>tau</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、cc) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の1日2回の投与によりもたらされる平均AUC<sub>tau</sub>の少なくとも約70%である、平均AUC<sub>tau</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、dd) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の1日2回の投与によりもたらされる平均AUC<sub>tau</sub>の少なくとも約80%である、平均AUC<sub>tau</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、ee) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の1日2回の投与によりもたらされる平均AUC<sub>tau</sub>の少なくとも約90%である、平均AUC<sub>tau</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、ff) 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の1日2回の投与によりもたらされる平均AUC<sub>tau</sub>の少なくとも約95%である、平均AUC<sub>tau</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらす、[16]～[18]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[20] 即時放出固体経口剤形の前記1日2回の投与が、5～10時間、6～8時間、6.5時間、または7時間の投薬間の時間間隔を有する、[16]～[19]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[21] 前記固体経口剤形が、プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出剤形の1日2回の投与から生じる平均C<sub>max</sub>と比較して百分率で低減される、平均C<sub>max</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、前記百分率が少なくとも5%である、[1]～[20]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[22] 前記百分率が、aa) 少なくとも10%、bb) 少なくとも20%、cc) 少なくとも30%、dd) 少なくとも40%、ee) 少なくとも50%、ff) 少なくとも60%、gg) 少なくとも70%、hh) 10%～60%、ii) 20%～50%、jj) 約25%、kk) 約

35%、または1)約50%である、[21]に記載の調節放出固体経口剤形。

[23] 薬物の投与後、前記薬物の最大血漿、血清、または血液濃度を達成するのに必要とされる平均時間が、2時間超、もしくは4時間超である、[1]～[22]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[24] プリドピジンの前記薬学的に許容し得る塩が塩酸塩である、[1]～[23]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[25] 前記インビボ血漿特性が、定常状態において測定される、[16]～[24]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[26] 前記インビボ血漿特性が、単回用量投与後に測定される、[16]～[18]および[20]～[24]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[27] a) 前記固体経口剤形が、前記プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の前記1日2回の投与によりもたらされる前記平均AUC<sub>0-inf</sub>の少なくとも約50%である、平均AUC<sub>0-inf</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、b) 前記固体経口剤形が、前記プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の前記1日2回の投与によりもたらされる前記平均AUC<sub>0-inf</sub>の少なくとも約55%である、平均AUC<sub>0-inf</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらし、またはc) 前記固体経口剤形が、前記プリドピジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の量の半分を含有する即時放出固体経口剤形の前記1日2回の投与によりもたらされる前記平均AUC<sub>0-inf</sub>の少なくとも約75%である、平均AUC<sub>0-inf</sub>を有するインビボ血漿プリドピジン濃度特性をもたらす、[26]に記載の調節放出固体経口剤形。

[28] a) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、バスケット型装置に置かれたとき、1時間後にプリドピジンの50%以下を放出し、b) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、3時間後にプリドピジンの75%以下を放出し、またはc) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、10時間後にプリドピジンの80%以上を放出する、[1]～[27]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[29] a) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、2時間後にプリドピジンの30%以下を放出し、b) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、4時間後にプリドピジンの50%以下を放出し、c) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、6時間後にプリドピジンの65%以下を放出し、またはd) 前記固体経口剤形が、1分間当たり100回転で回転させながら37の温度において、0.1N HCl 500mL中、120分間、次に、pH 6.8を有するリン酸緩衝液中、12時間、バスケット型装置に置かれたとき、12時間後にプリドピジンの75%以上を放出する、[1]～[27]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[30] 前記剤形が錠剤の形態にある、[1]～[29]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[31] 前記速度制御賦形剤が重合材料である、[1]～[30]のいずれか1項に記載の調節放出固体経口剤形。

[32] 前記重合材料が、硬化ヒマシ油、ポリエチレンオキシド、エチルセルロース

ヒドロキシプロピルメチルセルロース( H P M C )、ヒドロキシプロピルセルロース( H P C )、ポリビニルアルコール( P V A )、ビニルアルコール重合体、ポリクリレート、ポリメタクリレート、エチルアクリレート-メチルメタクリレート共重合体、モノステアリン酸グリセリン、およびその混合物からなる群より選択される、[ 3 1 ] に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 3 3 ] 前記速度制御賦形剤が、2種以上の重合材料の組み合わせであり、好ましくは、速度制御賦形剤が、少なくともヒドロキシプロピルメチルセルロース( H P M C )と硬化ヒマシ油の組み合わせである、[ 3 1 ] に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 3 4 ] 前記重合材料がヒドロキシプロピルメチルセルロースである、[ 3 1 ] ~ [ 3 2 ] のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 3 5 ] 前記重合材料が硬化ヒマシ油である、[ 3 1 ] ~ [ 3 2 ] のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 3 6 ] 前記速度制御賦形剤の総量が、前記剤形の総重量の約 8 % ~ 約 7 0 % 、前記剤形の総重量の約 1 0 % ~ 約 5 0 % 、または前記剤形の総重量の約 2 0 % ~ 約 5 0 % 、前記剤形の総重量の約 3 0 % ~ 約 5 0 % もしくは約 3 0 % ~ 約 4 0 % である、[ 1 ] ~ [ 3 5 ] のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 3 7 ] 前記重合材料が、前記固形経口投薬形態の 1 0 ~ 5 0 重量%、2 0 ~ 5 0 重量%、3 0 ~ 5 0 重量%、3 0 ~ 4 0 重量%、3 5 ~ 4 0 重量%、少なくとも 1 0 重量%、少なくとも 2 0 重量%、少なくとも 2 5 重量%、少なくとも 3 0 重量%、少なくとも 3 5 重量%、少なくとも 4 0 重量%、約 3 7 重量%、約 3 8 重量%、または約 4 0 重量% である、[ 3 1 ] ~ [ 3 6 ] のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 3 8 ] エチルセルロースをさらに含む、[ 1 ] ~ [ 3 7 ] のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 3 9 ] 前記エチルセルロースの総量が、前記剤形の総重量の約 0 . 5 % ~ 約 1 0 % 、前記剤形の総重量の約 0 . 5 % ~ 約 7 . 2 % 、前記剤形の総重量の約 1 . 0 % ~ 約 5 % 、前記剤形の総重量の約 1 . 0 % ~ 約 3 . 0 % 、前記剤形の総重量の約 1 . 5 % ~ 約 3 . 0 % 、または前記剤形の総重量の約 1 . 5 % ~ 約 2 . 4 % である、[ 3 8 ] に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 4 0 ] 前記エチルセルロースが、前記固形経口投薬形態の約 1 . 5 重量% である、[ 3 8 ] に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 4 1 ] 前記エチルセルロースが、前記固形経口投薬形態の約 2 . 4 重量% または 2 . 9 重量% である、[ 3 8 ] に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 4 2 ] 前記重合材料がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、前記固形経口投薬形態の約 3 8 重量% である、[ 3 1 ] ~ [ 4 1 ] のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 4 3 ] 前記重合材料が硬化ヒマシ油であり、前記硬化ヒマシ油が、前記固形経口投薬形態の約 3 8 重量% である、[ 3 1 ] ~ [ 4 1 ] のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 4 4 ] 前記重合材料がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、前記固形経口投薬形態の約 3 7 重量% であり、前記エチルセルロースが、前記固形経口投薬形態の約 1 . 5 ~ 約 3 . 0 重量% である、[ 3 1 ] ~ [ 4 1 ] のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 4 5 ] 前記ブリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩対前記速度制御賦形剤の重量比が、約 0 . 2 : 1 ~ 約 1 : 1 であり、好ましくは、約 0 . 3 : 1 ~ 約 0 . 8 : 1 であり、好ましくは、約 0 . 5 : 1 ~ 約 0 . 7 : 1 である、[ 1 ] ~ [ 4 4 ] のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 4 6 ] 粘膜付着剤をさらに含む、[ 1 ] ~ [ 4 5 ] のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[ 4 7 ] 前記粘膜付着剤が、水溶性または水不溶性親水性重合体、膨潤性ネットワークを有する重合体、ヒドロゲル、および他の重合体とまたは粘膜と架橋結合することがで

きる基を有する重合体からなる群より選択され、好ましくは、前記粘膜付着剤がポリエチレンオキシドである、[46]に記載の調節放出固形経口剤形。

[48] 前記プリドピジンまたはその薬学的に許容し得る塩が、前記剤形の約15～約60重量%、約25～約50重量%、または約25重量%含まれる、[1]～[47]のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形。

[49] [1]～[48]のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形、および1種以上の薬学的に許容し得る担体または賦形剤を含む、医薬製剤。

[50] 前記薬学的に許容し得る担体または賦形剤が、結合剤、充填剤、可塑剤、滑剤および滑沢剤、ならびにその混合物からなる群より選択される、[49]に記載の医薬製剤。

[51] 前記結合剤が、デンプン、アルファ化デンプン、ポリエチレンオキシド、セルロース重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、およびその混合物からなる群より選択される、[50]に記載の医薬製剤。

[52] 前記充填剤が、微結晶セルロース、糖球、ラクトース、ソルビトール、デキストロース、スクロース、マンニトール、第2または第3リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、retalac(登録商標)、およびその混合物からなる群より選択される、[50]～[51]のいずれか1項に記載の医薬製剤。

[53] 前記充填剤が、微結晶セルロースであり、ケイ酸化微結晶セルロースである、[52]に記載の医薬製剤。

[54] 前記充填剤がラクトースである、[52]に記載の医薬製剤。

[55] 前記充填剤が、微結晶セルロースとラクトースの混合物であり、前記微結晶セルロースがケイ酸化微結晶セルロースである、[52]に記載の医薬製剤。

[56] 前記充填剤が、前記固形経口投薬形態の5～約64重量%、前記固形経口投薬形態の10～約50重量%、前記固形経口投薬形態の15～約45重量%、前記固形経口投薬形態の20～40重量%、前記固形経口投薬形態の約34重量%、前記固形経口投薬形態の約16重量%、前記固形経口投薬形態の約17重量%、または前記固形経口投薬形態の約18重量%である、[50]～[56]のいずれか1項に記載の医薬製剤。

[57] 前記充填剤が、ケイ酸化微結晶セルロースとラクトースの混合物であり、ケイ酸化微結晶セルロースが、前記固形経口投薬形態の約16重量%であり、ラクトースが、前記固形経口投薬形態の約17重量%または約18重量%である、[56]に記載の医薬製剤。

[58] 前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、グリセリン、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、フタル酸ジエチル、およびその混合物からなる群より選択される、[50]～[57]のいずれか1項に記載の医薬製剤。

[59] 前記滑剤が、デンプン、アルファ化デンプン、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、およびその混合物からなる群より選択される、[50]～[58]のいずれか1項に記載の医薬製剤。

[60] 前記滑剤がコロイド状二酸化ケイ素である、[59]に記載の医薬製剤。

[61] 前記滑剤が、前記固形経口投薬形態の0.2～約4重量%、前記固形経口投薬形態の0.4～約3重量%、または前記固形経口投薬形態の0.43～約2.0重量%である、[50]～[60]のいずれか1項に記載の医薬製剤。

[62] 前記滑剤が、前記固形経口投薬形態の1.7～約4重量%、前記固形経口投薬形態の1.7～約3重量%、前記固形経口投薬形態の1.7～約2.0重量%、前記固形経口投薬形態の1.7～1.8重量%、前記固形経口投薬形態の約1.7重量%、または前記固形経口投薬形態の約1.8重量%である、[50]～[61]のいずれか1項に記載の医薬製剤。

[63] 前記滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、タルク、ベヘン酸グリセ

リル、モノステアリン酸グリセリン、およびその混合物からなる群より選択される、[50]～[62]のいずれか1項に記載の医薬製剤。

[64] 前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、[63]に記載の医薬製剤。

[65] 前記滑沢剤が、前記固形経口投薬形態の0.3～約4重量%、前記固形経口投薬形態の0.5～約3重量%、または前記固形経口投薬形態の1.1～約2.0重量%である、[50]～[64]のいずれか1項に記載の医薬製剤。

[66] 前記滑沢剤が、前記固形経口投薬形態の1.7～約4重量%、前記固形経口投薬形態の1.7～約3重量%、前記固形経口投薬形態の1.7～約2.3重量%、前記固形経口投薬形態の1.8～約2.2重量%、または前記固形経口投薬形態の約2重量%である、[50]～[64]のいずれか1項に記載の医薬製剤。

[67] ハンチントン病、パーキンソン病、医原性および非医原性パーキンソニズム、ジスキネジア、ジストニア、トウレット症、医原性および非医原性精神病ならびに幻覚症、統合失調症障害もしくは統合失調症様障害、気分および不安障害、躁うつ病、うつ病、強迫性疾患、睡眠障害、自閉症スペクトラム障害、A D H D、年齢に関連する認知障害、アルコールおよび麻薬として用いられる物質の中毒、アルツハイマー病、またはレット症候群の処置において用いるための、[1]～[66]のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形または医薬製剤。

[68] ハンチントン病、パーキンソン病、医原性および非医原性パーキンソニズム、ジスキネジア、ジストニア、トウレット症、医原性および非医原性精神病ならびに幻覚症、統合失調症障害もしくは統合失調症様障害、気分および不安障害、躁うつ病、うつ病、強迫性疾患、睡眠障害、自閉症スペクトラム障害、A D H D、年齢に関連する認知障害、アルコールおよび麻薬として用いられる物質の中毒、アルツハイマー病、ならびにレット症候群から選択される状態を患っている対象を処置する方法であって、[1]～[66]のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形または医薬製剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

[69] [1]～[66]のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形または医薬製剤の1日1回の投与を含む、神経変性疾患またはドーパミンに関連する疾患を患っている個体を処置する方法。

[70] ハンチントン病、パーキンソン病、医原性および非医原性パーキンソニズム、ジスキネジア、ジストニア、トウレット症、医原性および非医原性精神病ならびに幻覚症、統合失調症障害もしくは統合失調症様障害、気分および不安障害、躁うつ病、うつ病、強迫性疾患、睡眠障害、自閉症スペクトラム障害、A D H D、年齢に関連する認知障害、アルコールおよび麻薬として用いられる物質の中毒、アルツハイマー病、またはレット症候群を患っている対象を処置するための医薬の製造のための、[1]～[66]のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形または医薬製剤の使用。

[71] 1日1回の投与に適合された、[1]～[66]のいずれか1項に記載の調節放出固形経口剤形または医薬製剤。