

(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2008-531594

(P2008-531594A)

(43) 公表日 平成20年8月14日(2008.8.14)

(51) Int.Cl.

A61K 31/27 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 31/27
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 21/00

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-557195 (P2007-557195)
(86) (22) 出願日 平成18年2月24日 (2006. 2. 24)
(85) 翻訳文提出日 平成19年9月21日 (2007. 9. 21)
(86) 國際出願番号 PCT/US2006/006636
(87) 國際公開番号 WO2006/091836
(87) 國際公開日 平成18年8月31日 (2006. 8. 31)
(31) 優先権主張番号 60/656,477
(32) 優先日 平成17年2月24日 (2005. 2. 24)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 501079705
テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミティド
イスラエル国, 49131 ペターティクバ, ピー. オー. ボックス 3190,
バーゼル ストリート 5
(74) 代理人 100058479
弁理士 鈴江 武彦
(74) 代理人 100091351
弁理士 河野 哲
(74) 代理人 100088683
弁理士 中村 誠
(74) 代理人 100108855
弁理士 蔵田 昌俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】酒石酸ラドスチジルの製剤

(57) 【要約】

医薬組成物を含む酒石酸ラドスチジルの製剤、その製造方法、およびその使用について開示する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン 1/2 タータラート、少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤、および組成物の5重量%以下の水を含んでなる医薬組成物。

【請求項 2】

2~5%の水を含んでなる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

2~3.5%の水を含んでなる、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン 1/2 タータラート、少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤、および組成物の0.5重量%以下のステアリン酸マグネシウムを含んでなる医薬組成物。

【請求項 5】

ステアリン酸マグネシウムを含まない、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン 1/2 タータラート、少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤、および組成物の1.5重量%以下のナトリウムステアリルフマレートを含んでなる医薬組成物。

【請求項 7】

組成物の0.5重量%以下のナトリウムステアリルフマレートを含んでなる、請求項6に記載の組成物。

【請求項 8】

ナトリウムステアリルフマレートを含まない、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

組成物の0.5%以下がステアリン酸マグネシウムである、請求項1~3または6~8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

ステアリン酸マグネシウムを含まない、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

組成物の0.5重量%以下がナトリウムステアリルフマレートである、請求項1~3、9、または10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

ナトリウムステアリルフマレートを含まない、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

組成物の0.5重量%以下がステアリン酸である、請求項1~12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

ステアリン酸を含まない、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤が、第1の充填剤、第2の充填剤、崩壊剤、流動化剤、結合剤、または滑沢剤である、請求項1~12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記滑沢剤がタルクである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記タルクが組成物の4重量%以下の量で存在する、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記滑沢剤がステアリン酸をさらに含んでなる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

前記ステアリン酸が組成物の2重量%以下の量で存在する、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記滑沢剤がステアリン酸である、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項21】

タルクを含まない、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

ステアリン酸を含まない、請求項15、16、または17のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記第1の充填剤は、6~16重量%の量で存在するマンニトールであり、前記第2の充填剤は、0~56重量%の量で存在するマンニトール顆粒であり、前記崩壊剤は、15~38重量%の量で存在するデンプンであり、前記流動化剤は、1~2重量%の量で存在するコロイド性二酸化ケイ素であり、前記結合剤は、3~8重量%の量で存在するポリビニルピロリドンである、請求項15~22のいずれか1項に記載の医薬組成物。10

【請求項24】

前記第1の充填剤は、6.6重量%の量で存在するマンニトールであり、前記第2の充填剤は、56.1重量%の量で存在するマンニトール顆粒であり、前記崩壊剤は、15.2重量%の量で存在するデンプンであり、前記流動化剤は、0.9重量%の量で存在するコロイド性二酸化ケイ素であり、前記結合剤は、3.4重量%の量で存在するポリビニルピロリドンであり、前記滑沢剤は、3.8重量%の量で存在するタルクおよび1.9重量%の量で存在するステアリン酸である、請求項15~19のいずれか1項に記載の医薬組成物。20

【請求項25】

前記第1の充填剤は、16.4重量%の量で存在するマンニトールであり、前記崩壊剤は37.4重量%の量で存在するデンプンであり、前記流動化剤は、2.1重量%の量で存在するコロイド性二酸化ケイ素であり、前記結合剤は、8.4重量%の量で存在するポリビニルピロリドンであり、前記滑沢剤は、3.7重量%の量で存在するタルクおよび1.9重量%の量で存在するステアリン酸である、請求項15~19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項26】

錠剤、カプセル剤、ピル、散剤、または顆粒剤の形態である、請求項1~25のいずれか1項に記載の医薬組成物。30

【請求項27】

錠剤の形態である、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

カプセル剤の形態である、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項29】

ヒトの患者に投与した場合に、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの最高血漿中濃度が少なくとも0.7nmol/mlとなる、請求項1~27のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項30】

R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン1/2タータラートおよび薬学的に許容可能なキャリアを含んでなる医薬組成物であつて、ヒトの患者に投与した場合に、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの最高血漿中濃度が少なくとも0.7nmol/mlとなる組成物。40

【請求項31】

投与してから12時間後に、ヒトの患者において、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの血漿中濃度が少なくとも0.01nmol/mlとなるように配合される、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項32】

10

20

30

40

50

ヒトの患者において、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの血漿中濃度が少なくとも1.88nmol/mlとなるように配合される、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項33】

液体シンチレーションカウンティングにより測定する場合、ヒトの患者に対する投与において、59%～91%のモノアミンオキシダーゼB阻害を示すように配合される、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項34】

液体シンチレーションカウンティングにより測定する場合、ヒトの患者に対する投与において、75%のモノアミンオキシダーゼB阻害を示すように配合される、請求項33に記載の医薬組成物。

10

【請求項35】

液体シンチレーションカウンティングにより測定する場合、ヒトの患者に対する投与において、28%～86%の3,4-ジヒドロキシフェニルグリコール血漿中濃度の減少を示すように配合される、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項36】

液体シンチレーションカウンティングにより測定する場合、ヒトの患者に対する投与において、57%の3,4-ジヒドロキシフェニルグリコール血漿中濃度の減少を示すように配合される、請求項35に記載の医薬組成物。

20

【請求項37】

投与される医薬組成物が25～105mgのR(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン1/2タータラートを含んでなる、請求項30～36のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項38】

1回の投与後に、ヒトの患者において、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの最高血漿中濃度を少なくとも0.7nmol/mlとするための方法であって、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン1/2タータラートおよび薬学的に許容可能なキャリアを含んでなる固体の医薬組成物をヒトの患者に投与することにより、患者において前記血漿中濃度を誘導することを含んでなる方法。

30

【請求項39】

投与してから12時間後のR(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの血漿中濃度が少なくとも0.01nmol/mlである、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの最高血漿中濃度が1.88nmol/mlである、請求項38または39に記載の方法。

40

【請求項41】

投与された医薬組成物が25～105mgのR(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン1/2タータラートを含んでなる、請求項38～40のいずれか1項に記載の方法。

【請求項42】

パーキンソン病、アルツハイマー病もしくは認知症、うつ病、または神経性の障害に苦しむ患者を治療する方法であって、請求項1～37のいずれか1項に記載の医薬組成物を患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項43】

前記患者が神経性の障害で苦しんでおり、前記神経性の障害が、てんかん、ナルコレプシー、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、記憶障害、パニック、心的外傷後ストレス症候群(PTSD)、性的な機能障害、注意欠陥過活動性障害(ADHD)、注意欠陥障害、またはツレット症候群である、請求項42に記載の方法。

50

【請求項 4 4】

前記患者が認知症に苦しんでおり、前記認知症が、静的な認知症、アルツハイマー型認知症、老年性認知症、初老期認知症、進行性認知症、血管性認知症、またはレーヴィ体認知症である、請求項42に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記患者がアルツハイマー病に苦しんでいる、請求項42に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記患者がパーキンソン病に苦しんでいる、請求項42に記載の方法。

【請求項 4 7】

湿式顆粒化のステップを含んでなる、請求項1～37のいずれか1項に記載の医薬組成物の
10 製造方法。

【請求項 4 8】

水の添加をすることなく湿式顆粒化のステップを含んでなる、請求項47に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記湿式顆粒化のステップがイソプロパノールの存在下で行われる、請求項47または48
に記載の方法。

【請求項 5 0】

エタノールの非存在下で行われる、請求項47～49のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【発明の分野】**

20

【0 0 0 1】

この出願を通して、種々の出版物、公開された特許出願、および公開された特許が参照される。本発明が属する技術分野の状況をより完全に述べるために、それら出版物の開示の全体を本明細書の一部として援用する。

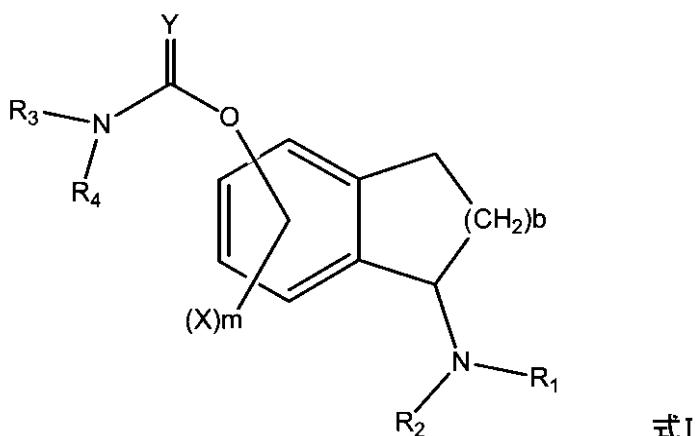
【0 0 0 2】

本発明は、R(+)-6-(N-メチル、N-エチル-カルバモイルオキシ)-N' - プロパルギル-1-アミノインダンの酒石酸塩の製剤に関する。

【発明の背景】**【0 0 0 3】**

30

PCT出願公開番号W098/27055は、以下の式Iのようなインダニルアミンおよびアミノテトラリン誘導体化合物を開示しており、それらは、うつ病、注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥過活動性障害(ADHD)、ツレット症候群、アルツハイマー病、および他の認知症の治療に有用である。開示されているインダニルアミン誘導体は、神経性の疾患の動物モデルにおいて生物学的な効果を有することが示されている。さらに、PCT出願公開番号W098/27055は、インダニルアミン誘導体化合物の製造方法について開示している。

【化 1】**【0 0 0 4】**

40

50

ここで、式中の b は1または2であり； m は0～3であり； Y はOまたはSであり； X はハロであり； R_1 は水素または $C_{1\sim 4}$ アルキルであり； R_2 は水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または任意に置換されたプロパルギルであり； R_3 および R_4 は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{6\sim 12}$ アリール、 $C_{6\sim 12}$ アラルキルであって、任意にハロで置換される。

【0005】

$R(+)-6-(N\text{-}メチル,N\text{-}エチル\text{-}カルバモイルオキシ)\text{-}N'\text{-}プロパルギル\text{-}1\text{-}アミノインダン$ は、(3R)-3-(プロピ-2-イニルアミノ)-2,3,-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル エチルメチルカルバメートとしても既知であり、PCT出願公開番号WO98/27055、特に表5の化合物76に開示されている。さらに、塩が開示されており、1/2 L-酒石酸塩が含まれる。この塩は、一般名称が酒石酸ラドスチジル(ladostigil)である。そのCAS登録番号は209394-46-7である。

10

【0006】

特別な医薬組成物、すなわち保管に適し、望ましい薬物動態である酒石酸ラドスチジルを含んでなる製剤は、これまでに開示されていない。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、 $R(+)-6-(N\text{-}メチル,N\text{-}エチル\text{-}カルバモイルオキシ)\text{-}N'\text{-}プロパルギル\text{-}1\text{-}アミノインダン$ の酒石酸塩の結晶を含んでなる製剤を提供する。

【0008】

本発明は、 $R(+)-6-(N\text{-}メチル,N\text{-}エチル\text{-}カルバモイルオキシ)\text{-}N'\text{-}プロパルギル\text{-}1\text{-}アミノインダン$ 1/2 タータラート、少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤、および組成物の5重量%以下の水を含んでなる医薬組成物も提供する。

20

【0009】

本発明は、 $R(+)-6-(N\text{-}メチル,N\text{-}エチル\text{-}カルバモイルオキシ)\text{-}N'\text{-}プロパルギル\text{-}1\text{-}アミノインダン$ 1/2 タータラート、少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤、および組成物の0.5重量%以下のステアリン酸マグネシウムを含んでなる医薬組成物も提供する。

【0010】

本発明は、 $R(+)-6-(N\text{-}メチル,N\text{-}エチル\text{-}カルバモイルオキシ)\text{-}N'\text{-}プロパルギル\text{-}1\text{-}アミノインダン$ 1/2 タータラート、少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤、および組成物の1.5重量%以下のナトリウムステアリルスマレートを含んでなる医薬組成物も提供する。

30

【0011】

本発明は、 $R(+)-6-(N\text{-}メチル,N\text{-}エチル\text{-}カルバモイルオキシ)\text{-}N'\text{-}プロパルギル\text{-}1\text{-}アミノインダン$ 1/2 タータラートおよび薬学的に許容可能なキャリアを含んでなる医薬組成物であって、ヒトの患者に投与した場合に、 $R(+)-6-(N\text{-}メチル,N\text{-}エチル\text{-}カルバモイルオキシ)\text{-}N'\text{-}プロパルギル\text{-}1\text{-}アミノインダン$ の最高血漿中濃度が少なくとも0.7nmol/mLとなるように配合される組成物も提供する。

【0012】

本発明は、ヒトの患者において、1回の投与の後に、 $R(+)-6-(N\text{-}メチル,N\text{-}エチル\text{-}カルバモイルオキシ)\text{-}N'\text{-}プロパルギル\text{-}1\text{-}アミノインダン$ の最高血漿中濃度を少なくとも0.7nmol/mLにするための方法であって、 $R(+)-6-(N\text{-}メチル,N\text{-}エチル\text{-}カルバモイルオキシ)\text{-}N'\text{-}プロパルギル\text{-}1\text{-}アミノインダン$ 1/2 タータラートおよび薬学的に許容可能なキャリアを含んでなる固体の医薬組成物をヒトの患者に経口投与することにより、患者において前記血漿中濃度を誘導することを含んでなる方法も提供する。

40

【発明の詳細な説明】

【0013】

本発明は、 $R(+)-6-(N\text{-}メチル,N\text{-}エチル\text{-}カルバモイルオキシ)\text{-}N'\text{-}プロパルギル\text{-}1\text{-}アミノインダン$ 1/2 タータラート、少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤、および組成物の5重量%以下の水を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0014】

50

1つの実施形態において、前記医薬組成物は2~5%の水を含んでなる。

さらなる実施形態において、前記医薬組成物は1~5%の水を含んでなる。

さらなる実施形態において、前記医薬組成物は1.5~4%の水を含んでなる。

さらなる実施形態において、前記医薬組成物は2~3.5%の水を含んでなる。

【0015】

本発明は、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン 1/2 タータラート、少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤、および組成物の0.5重量%以下のステアリン酸マグネシウムを含んでなる医薬組成物も提供する。

1つの実施形態において、前記医薬組成物はステアリン酸マグネシウムを含まない。

【0016】

本発明は、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン 1/2 タータラート、少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤、および組成物の1.5重量%以下のナトリウムステアリルフマレートを含んでなる医薬組成物も提供する。

【0017】

1つの実施形態において、前記組成物は、組成物の0.5重量%以下のナトリウムステアリルフマレートを含んでなる。

もう1つの実施形態において、前記医薬組成物はナトリウムステアリルフマレートを含まない。

【0018】

もう1つの実施形態において、前記組成物の0.5重量%以下はステアリン酸マグネシウムである。

もう1つの実施形態において、前記医薬組成物はステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸を含まない。

【0019】

もう1つの実施形態において、前記組成物の0.5重量%以下はナトリウムステアリルフマレートである。

もう1つの実施形態において、前記医薬組成物はナトリウムステアリルフマレートを含まない。

【0020】

もう1つの実施形態において、前記組成物の0.5重量%以下はステアリン酸である。

もう1つの実施形態において、前記医薬組成物はステアリン酸を含まない。

【0021】

さらにもう1つの実施形態において、前記少なくとも1の薬学的に許容可能な賦形剤は、第1の充填剤、第2の充填剤、崩壊剤、流動化剤、結合剤、および滑沢剤である。

【0022】

さらにもう1つの実施形態において、前記滑沢剤はタルクである。

さらにもう1つの実施形態において、タルクは、組成物の4重量%以下の量で存在する。

【0023】

さらにもう1つの実施形態において、前記滑沢剤は、さらにステアリン酸を含んでなる。

さらにもう1つの実施形態において、ステアリン酸は、組成物の2重量%以下の量で存在する。

【0024】

さらにもう1つの実施形態において、前記滑沢剤はステアリン酸である。

さらにもう1つの実施形態において、前記医薬組成物はタルクを含まない。

さらにもう1つの実施形態において、前記医薬組成物はステアリン酸を含まない。

【0025】

さらなる実施形態において、前記第1の充填剤は、6~16重量%の量で存在するマンニトールであり、前記第2の充填剤は、0~56重量%の量で存在するマンニトール顆粒であり、

10

20

30

40

50

前記崩壊剤は、15～38重量%の量で存在するデンプンであり、前記流動化剤は、1～2重量%の量で存在するコロイド性二酸化ケイ素であり、前記結合剤は、3～8重量%の量で存在するポリビニルピロリドンである。

【0026】

さらなる実施形態において、前記第1の充填剤は、6.6重量%の量で存在するマンニトールであり、前記第2の充填剤は、56.1重量%の量で存在するマンニトール顆粒であり、前記崩壊剤は、15.2重量%の量で存在するデンプンであり、前記流動化剤は、0.9重量%の量で存在するコロイド性二酸化ケイ素であり、前記結合剤は、3.4重量%の量で存在するポリビニルピロリドンであり、前記滑沢剤は、3.8重量%の量で存在するタルクおよび1.9重量%の量で存在するステアリン酸である。

10

【0027】

さらなる実施形態において、前記第1の充填剤は、16.4重量%の量で存在するマンニトールであり、前記崩壊剤は、37.5重量%の量で存在するデンプンであり、前記流動化剤は、2.1重量%の量で存在するコロイド性二酸化ケイ素であり、前記結合剤は、8.4重量%の量で存在するポリビニルピロリドンであり、前記滑沢剤は、3.7重量%の量で存在するタルクおよび1.9重量%の量で存在するステアリン酸である。

【0028】

さらなる実施形態において、前記医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、ピル、散剤、または顆粒剤の形態である。

【0029】

さらなる実施形態において、前記医薬組成物は錠剤の形態である。

20

さらなる実施形態において、前記医薬組成物はカプセル剤の形態である。

【0030】

さらなる実施形態において、前記医薬組成物は、ヒトの患者に投与された場合、少なくとも0.7nmol/mLのR(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの最高血漿中濃度を与える。

【0031】

本発明は、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン 1/2 タータラートおよび薬学的に許容可能なキャリアを含んでなる医薬組成物であって、ヒトの患者に投与した場合に、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの最高血漿中濃度が少なくとも0.7nmol/mLとなるように配合される組成物も提供する。

30

【0032】

1つの実施形態において、前記医薬組成物は、ヒトの患者において、投与してから12時間後のR(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの血漿中濃度が少なくとも0.01nmol/mLとなるように配合される。

【0033】

もう1つの実施形態において、前記医薬組成物は、ヒトの患者において、R(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの最高血漿中濃度が少なくとも1.88nmol/mLとなるように配合される。

40

【0034】

もう1つの実施形態において、前記医薬組成物は、液体シンチレーションカウンティングにより測定する場合、ヒトの患者に対する投与において、59～91%のモノアミンオキシダーゼB阻害を提供するように配合される。

【0035】

もう1つの実施形態において、前記医薬組成物は、液体シンチレーションカウンティングにより測定する場合、ヒトの患者に対する投与において、75%のモノアミンオキシダーゼB阻害を提供するように配合される。

【0036】

さらなる実施形態において、前記医薬組成物は、液体シンチレーションカウンティング

50

により測定する場合、ヒトの患者に対する投与において、3,4-ジヒドロキシフェニルグリコール血漿中濃度を28~86%減少させるように配合される。

【0037】

さらなる実施形態において、前記医薬組成物は、液体シンチレーションカウンティングにより測定する場合、ヒトの患者に対する投与において、3,4-ジヒドロキシフェニルグリコール血漿濃度を57%減少させるように配合される。

【0038】

さらなる実施形態において、投与される医薬組成物は、25~105mgのR(+)-6-(N-メチル,N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン 1/2 タータラートを含んでなる。

10

【0039】

本発明は、ヒトの患者において、1回の投与後に、R(+)-6-(N-メチル,N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの最高血漿中濃度を少なくとも0.7nmol/mLとするための方法であって、R(+)-6-(N-メチル,N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン 1/2 タータラートおよび薬学的に許容可能なキャリアを含んでなる固体の医薬組成物をヒトの患者に経口投与することにより、患者において前記血漿中濃度を誘導することを含んでなる方法も提供する。

【0040】

前記方法の1つの実施形態において、投与してから12時間後のR(+)-6-(N-メチル,N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの血漿中濃度は、少なくとも0.01nmol/mLである。

20

【0041】

前記方法のもう1つの実施形態において、R(+)-6-(N-メチル,N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンの最高血漿中濃度は、1.88nmol/mLである。

【0042】

前記方法のもう1つの実施形態において、投与される医薬組成物は、25~105mgのR(+)-6-(N-メチル,N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン 1/2 タータラートを含んでなる。

30

【0043】

本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病もしくは認知症、うつ病、または神経性の障害に苦しんでいる患者を治療する方法であって、ここで述べる医薬組成物を患者に投与することを含んでなる方法も提供する。

【0044】

1つの実施形態において、前記患者は神経性の障害で苦しんでおり、前記神経性の障害は、てんかん、ナルコレプシー、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、記憶障害、パニック、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、性的な機能障害、注意欠陥過活動性障害(ADHD)、注意欠陥障害、またはツレット症候群である。

【0045】

もう1つの実施形態において、前記患者は認知症に苦しんでおり、前記認知症は、静的な認知症、アルツハイマー型認知症、老年性認知症、初老期認知症、進行性認知症、血管性認知症、またはレーヴィ体認知症である。

40

【0046】

もう1つの実施形態において、前記患者はアルツハイマー病に苦しんでいる。

もう1つの実施形態において、前記患者はパーキンソン病に苦しんでいる。

【0047】

本発明は、湿式顆粒化のステップを含んでなる医薬組成物の製造方法も提供する。1つの実施形態において、前記方法は、水の添加をすることなく、湿式顆粒化のステップを含んでなる。

【0048】

さらなる実施形態において、前記湿式顆粒化のステップは、イソプロパノールの存在下

50

で行われる。

さらなる実施形態において、前記方法は、エタノールの非存在下で行われる。

【0049】

ここで用いられる場合、「薬学的に許容可能な」賦形剤は、適切な利益／リスク比と同程度の過度の有害な副作用（毒性、刺激作用、およびアレルギー反応等）がなく、ヒトおよび／または動物に対する使用に適しているものである。

【0050】

製剤単位は、単一の化合物またはそれらの化合物の混合物を含んでなる。製剤単位は、錠剤、カプセル剤、ピル、散剤、および顆粒剤のように、経口的な剤形のために調製されてよい。

10

【0051】

薬物実体は、意図される投与形態に関し、且つ通常の薬務と一致するように適切に選択された、適切な薬学的な希釈剤、增量剤、賦形剤、またはキャリア（一括して、ここでは薬学的に許容可能な賦形剤として言及される）との混合物として投与されてよい。その単位は、経口投与に適した形態であってよい。前記薬物実体は、単独で投与されてよいが、一般的に、薬学的に許容可能な賦形剤と混合され、錠剤もしくはカプセル剤、リポソーム、または凝集粉末の形態でいっしょに投与される。カプセル剤または錠剤は、容易に配合することができ、嚥下または咀嚼することを容易にすくことができ；他の固体の形態には、顆粒剤、およびバルク(bulk)粉末が含まれる。

【0052】

本発明の経口的な剤形を構築するために使用されてよい薬学的に許容可能な賦形剤の特異的な例は、例えば米国特許第3,903,297号 to Robert, issued Sept. 2, 1975に述べられている。本発明において有用な剤形を作るための技術および組成は、以下の参考文献に記載されている：7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Science Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Glibert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.)。

20

30

【0053】

錠剤には、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、フレーバー剤、流動化剤、および融解剤が含まれてよい。例えば、投与単位形態の錠剤またはカプセル剤での経口投与のために、活性薬物成分は、ラクトース、ゼラチン、寒天、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール、微結晶セルロース等の経口的な、無毒の、薬学的に許容可能な、不活性な賦形剤と混合されてよい。適切な結合剤には、デンプン、ゼラチン、グルコースまたは - ラクトースのような天然の糖、コーンスター、アラビアゴム、トラガカント、またはナトリウムアルギネートのような天然および合成のゴム、ポビドン、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等が含まれる。これらの剤形において使用される滑沢剤には、ナトリウムオレエート、ナトリウムステアレート、ナトリウムベンゾエート、ナトリウムアセテート、塩化ナトリウム、ステアリン酸、ナトリウムステアリルフルマレート、タルク等が含まれる。崩壊剤には、限定するものではないが、デンプン、メチルセル

40

50

ロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウムデンプングリコラート等が含まれる。

【実施例】

【0054】

酒石酸ラドスチジルは、PCT国際出願公開番号W098/27055の開示に従って調製することができる。

【0055】

あるいは、酒石酸ラドスチジルは、以下の実施例において示すように調製することができる：250 lの反応器中で、イソプロパノール(52.4 l)中におけるR(+)-6-(N-メチル, N-エチル-カルバモイルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン(8.3 kg)の溶液を60~65に加温した。前記溶液を50gの酒石酸ラドスチジルにまき、イソプロパノール(38.5 l)中におけるL-酒石酸(2.4 kg)の溶液を、2.5~3.5時間にわたって滴下した。混合物を4~15時間の間60~65に維持し、その後、0~5まで徐々に冷却した。生成物をろ過乾燥器中で集め、冷イソプロパノール(77 l)で洗浄した。水分含量が0.5%未満になるまで、湿った物質をろ過乾燥器中、3段階で乾燥した。第1の乾燥段階において、50~60で4時間、50mbar未満の減圧下で静止乾燥により、生成物を乾燥した。第2の乾燥段階において、5~60で2時間攪拌しながら、50mbar未満の減圧下で生成物を乾燥した。第3の乾燥段階において、78~82で2時間攪拌しながら、50mbar未満の減圧下で生成物を乾燥した。

10

【0056】

この代替の方法は、まくステップなしで行うことができ、PCT出願公開番号W098/27055に従った方法よりもパイロット規模および生産規模における使用に適している。この代替の方法を用いて調製された酒石酸ラドスチジルは、0.22~0.29の容積密度および0.38~0.54g/mlのタップ密度を有する結晶を結果として生じる。

20

【0057】

どのように結晶性の酒石酸ラドスチジルが調製されたかにかかわらず、酒石酸ラドスチジルの製剤における最初の試みは、流動性および圧縮性の点で問題に直面した。結果として、改善された酒石酸ラドスチジルの製剤について開示する。

【0058】

乾式顆粒化により調製された第1の酒石酸ラドスチジルの製剤を表1に示す。

【表1】

表1: 第1の製剤

成分(mg)	偽性の比例 (Pseudo-Proportional) (mg/錠剤)				機能
	5mg	20mg	25mg	50mg	
酒石酸ラドスチジル	6.4	25.68	32.0	64.0	薬物
マンニトール	45.6	26.4	20.0	40.0	充填剤
α 化デンブン (STA-RX 1500)	40.0	40.0	40.0	80.0	崩壊剤
シロイド(Syloid) 244 FP	4.5	4.5	4.5	9.0	流動化剤
ステアリン酸	1.5	1.5	1.5	3.0	滑沢剤
ナトリウムステアリルフマレート (Pruv)	2.0	2.0	2.0	4.0	滑沢剤
全重量	100.0	100.0	100.0	200.0	

10

20

30

【0059】

偽性の比例(Pseudo-proportional)配合において、酒石酸ラドスチジルおよびマンニトールの量は一定のままであるが、2つの間の比を変化させ；他の賦形剤の量は一定のままにする。比例(proportional)配合は、25mgの偽性の比例配合の2倍の配合である。

【0060】

これらの製剤は、30 / 60% RHおよびRT/60% RHの条件において安定であることがわかつたが、1~2ヶ月後、促進された条件、特に40 / 75% RHにおいて、錠剤の色の変化が起こった。

【0061】

安定性を増大させる試みにおいて、錠剤は以下の表2の配合に従って調製した。

【表2】

表2: 第2の製剤

賦形剤(mg)	配合			
	O	P	Q	R
酒石酸ラドスチジル	32	32	32	32
マンニトール USP	42	42	42	20
デンプン 1500	20	20	20	40
シロイド 244 (コロイド性二酸化ケイ素)	2.5	2.5	2.5	4.5
ステアリン酸	1.5	1.5	1.5	1.5
Pruv (ナトリウムステアリルフマレート)	0	2.0	0	2.0
タルク	0	0	2.0	0

【0062】

配合Oを用いた錠剤は、直接的な圧縮を用いて製造した。小さい規模において、配合Oを用いた錠剤は、スティッキングの問題なく製造された。しかしながら、より大きな規模において、異なる粒子サイズ分布の他のバッチの酒石酸ラドスチジルを使用した場合、打錠過程においてスティッキングの問題があった。

【0063】

結果として、配合P、Q、およびRは、乾式顆粒化および2つの異なる滑沢剤を用いて製造された。これは、スティッキングの問題をいくらか排除した。

【0064】

配合O、P、Q、およびRの安定性は、3ヶ月間、40 / 75% RHで試験し、0、1、2、および3ヶ月における錠剤の色により決定し、全不純物のHPLC分析により検証した。結果を以下の表3に示す。

【表3】

表3：第2の製剤の安定性プロフィール

配合		0ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
R	全不純物(パーセント)	0.16	0.5		
	外見	オフホワイト	オフホワイト/クリームイロー	クリームブラウン	
Q	全不純物(パーセント)	0.07			0.23
	外見	ホワイト			オフホワイト
P	全不純物(パーセント)	0.07	0.3	0.4	
	外見	ホワイト	オフホワイト/イエロー	イエロー	
O	全不純物(パーセント)	0.07	0.15	0.23	0.29
	外見	ホワイト	オフホワイト	オフホワイト	オフホワイト

10

20

30

40

【0065】

配合Qは最も安定であり、明らかに、滑沢剤としてのナトリウムステアリルフルマレートの欠如が原因であった。したがって、2倍の重さの配合Qの最適化は、圧縮性および安定性を増大させるために行われ、結果を以下の表4に示す。

【表4】

表4：第3の製剤の圧縮性プロフィール²

配合	圧縮性 ¹	酒石酸ラドスチジル(mg)	デンプン1500(mg)	シリド(mg)	ステアリン酸(mg)	タルク(mg)
R1	2	64	40	5	3	4
S	1	64	40	5	3	8
T	5	64	40	5	6	4
U	5	64	40	5	6	8
V	1	64	40	5	3	
W	5	64	40	5	3	
X	5	64	40	9	4	8
Y	0.5	64	40	5	4	8
Z	圧縮できない	64	40	5	2	
AA	0-0.4	64	80	9	4	8
CC	0.2	64	80	5	4	8

【0066】

注1：圧縮性は、0～5の段階で測定され、0は最も圧縮でき、5は最も圧縮できない。5に

50

類別された製剤は、打錠過程において深刻なスティッキングの問題に直面した。

注2：表4の全ての配合において、マンニトールUSPは、各製剤について錠剤重量が200mgになるように充填剤として加えられた。

【0067】

ステアリン酸を8mg/錠剤(3%/錠剤)に増大させることにより、スティッキングの問題が増大した。それ故、4mg/錠剤(2%/錠剤)のステアリン酸が至適な量であると決定された。

加えて、崩壊剤、すなわちデンプン1500の量を増大させることは、圧縮性の助けとなつた。

【0068】

増大した安定性のスクリーニング

異なる製剤を55^oCに保った。安定性は、6または14日後に、色の変化(加温していない錠剤と比較して)により評価し、結果を以下の表5に示す。

【表5】

表5：第3の製剤¹の安定性

配合	酒石酸ラドスチジル(mg)	デンプン(mg)	シロイド(mg)	ステアリン酸(mg)	タルク(mg)	6D	14D
R1	64	40	5	3	4	ホワイト	ホワイト
BB	64	40	9	4	4	ホワイト	ホワイト
Y	64	40	5	4	8	ホワイト	ホワイト
CC	64	80	5	4	8	ホワイト	ホワイト～オフホワイト
X	64	40	9	4	8	ホワイト	ホワイト～オフホワイト
AA	64	80	9	4	8	ホワイト～オフホワイト	ホワイト

【0069】

注1：表5の製剤において、マンニトールUSPは、各製剤に対して錠剤の重量を200mgにするために充填剤として加えた。

【0070】

配合R1、Y、BB、およびCCは、促進された条件下で安定であった。しかしながら、粒子サイズ分布における大きなばらつきにより流動性の問題が生じ、酒石酸ラドスチジルの結晶化の方法を変化させた。

【0071】

製造方法は、活性成分に対する流動性の問題の結果として、乾式顆粒化法から湿式顆粒化法へと変化した。水およびエタノールは、湿式顆粒化において使用される2つの最も一般的な薬剤である。顆粒化の実験は、最初に水を用いて行った。これらの顆粒を含有する製剤の外見は、55^oCで1日後、クリームから茶色がかった色に変化し、酒石酸ラドスチジルが水の存在下では不安定であることを示した。さらに、酒石酸ラドスチジルは、エタノールと不適合であることが見出された。それ故、CC配合に基づく顆粒化の実験は、イソプロパノールを用いて行った。

【0072】

10

20

30

40

50

均一な、流動性のある顆粒が得られ、錠剤は表6における2つの配合に従って圧縮した。
【表6】

表6: 第4の製剤

	A (mg)	B (mg)
酒石酸ラドスチジル	64.0	64.0
マンニトール USP/BP	35	35
デンプン 1500 α化デンプン	80	80
シロイド 244 (二酸化ケイ素)	4.5	-
ポリビドン 30 (PVP)	12.5	12.5
ステアリン酸	3	4
タルク	8	8

10

【0073】

安定性の試験は、40 /75% RHの安定性条件において、2つの製剤について行い、結果を以下の表7および8に示す。

【表7】

表7: 第4の製剤の安定性

20

バッヂ	時間	R-C AI	CIO NE	相対的な保持時間			全量	外見
				1.17	2.25 ～ 2.43	3.39 ～ 3.41		
A	0	0.1	*	*	*	*	0.1	ホワイト
	1ヶ月	0.2	*	*	*	*	0.2	オフホワイト
	3ヶ月	0.3	0.07	*	0.06	*	0.4	オフホワイト
B	0	0.08	*	*	*	*	0.08	ホワイト
	1ヶ月	0.1	*	0.08	*	*	0.2	ホワイト
	2ヶ月	0.2	*	*	*	*	0.2	ホワイト
	3ヶ月	0.2	*	*	*	*	0.2	ホワイト/オフホワイト
	4ヶ月	0.2	*	*	0.09	*	0.3	ホワイト/オフホワイト
	5ヶ月	0.2	*	*	*	0.06	0.3	ベージュ/イエロー

30

【0074】

* 数字は、不純物ピークが0.05以上である場合にのみ記載する。単位は全て%である。

40

【0075】

R-CAIおよびCIONEは、以下の不純物に対する頭字語である：それぞれ、エチル-メチル-カルバミン酸 3-アミノ-インダン-5-イル エステルおよびエチル-メチル-カルバミン酸 3-オキソ-インダン-5-イル エステル。

【表8】

表8：第4の製剤の溶解プロフィール

バッチ No.	時間(分)	15	30	45
A	0	95	103	104
	1ヶ月	88	97	98
	6ヶ月	94		100
B	0		96	96
	1ヶ月		97	99
	2ヶ月		94	96
	3ヶ月		94	96
	4ヶ月		94	96
	5ヶ月		95	96
	6ヶ月		93	93

【0076】

単位は全て%である。

【0077】

これら2つの製剤は、均一且つ安定であることが見出された。全ての代替の製剤は、ストレス条件下(40 /75% RH)において明細書の範囲内であり、4カ月後でも色は変化しなかった。

【0078】

顆粒化の後、構造および流動性の性質を改善するために、さらに結合剤(PVP)を後で加えた。

【0079】

異なる量の酒石酸ラドスチジルを含んでなる最後の製剤について、以下の表9に示す。

【表9】

表9: 最後の製剤

賦形剤(mg)	20 mg 酒石酸ラドスチジルベースと等価な錠剤	50 mg 酒石酸ラドスチジルベースと等価な錠剤	80 mg 酒石酸ラドスチジルベースと等価な錠剤	機能
酒石酸ラドスチジル	25.6	64.0	102.4	薬物
マンニトール USP/BP	13.4	33.5	53.6	充填剤
α 化デンプン(デンプン 1500 NF)	32.0	80.0	128.0	崩壊剤
シロイド 244(コロイド性二酸化ケイ素)	1.8	4.5	7.2	崩壊剤および流動化剤
ポリビドン 30(PVP)	7.2	18.0	28.8	結合剤
マンニトール顆粒	120.0	-	-	充填剤
ステアリン酸	4.0	4.0	6.4	滑沢剤
タルク	8.0	8.0	12.8	滑沢剤
イソプロピルアルコール	q.s.	q.s.	q.s.	
錠剤の全重量	212.0	212.0	339.2	

【0080】

30

安定性試験は、30 / 65% RHで、最後の製剤について行った。錠剤はアルミニウムシルバー／アルミニウムソフトブリスター パックに入れた。

【表10】

表10: 最後の製剤の安定性

用 量 (mg)	時 間 (月)	R-CAI	CIONE	全不純物
20	0	0.06	<0.05	0.06
20	12	0.3	0.07	0.5
50	0	0.07	<0.02	0.07
50	12	0.3	0.08	0.5
80	0	0.07	<0.05	0.07
80	12	0.3	0.08	0.5

【0081】

40

不純物は、重量 % で記載されている。

【0082】

カプセルは表9の賦形剤から作られた。カプセルは、21ヶ月に対してはRTで、12ヶ月に対しては30 で、安定であることを決定した。

【0083】

50

アルツハイマー病患者に対する酒石酸ラドスチジルの投与

7人の女性および1人の男性、62～81歳、中央値年齢68歳である、DSM-IV(290.00または290.10) およびNINCDSADRDA診断基準によってアルツハイマー病と診断されると予想される8人の患者に、以下のスケジュールに従って、表9において配合された酒石酸ラドスチジルを投与した。

【0084】

1週：70mg(50+20)、1日1回。

2週：70mg(50+20)、1日2回。

3週～9週：100mg(50×2)、1日2回。

【0085】

70～84歳の4人の患者（3人の男性および1人の女性）をプラセボ群とした。

【0086】

薬物動態学的な分析は、4週（維持分析）および9週（終結分析）に行った。維持分析(M)においては、投与前ならびに投与後0.25、0.5、1、2、および3時間にサンプルを回収した。終結分析(T)においては、投与前ならびに投与後0.25、0.5、1、2、3、4、および6時間にサンプルを回収した。

【表11】

表11

患者番号	1	2	3	4	5	6	7	8
MAO (T) (%)	-55	-85	-98	-76	-89	-76	-54	-64
DHPG (T) (%)	-63	-86	ND	ND	>-79	-73	-30	-13

10

20

AUC
(ng·hr/mL)

ラドスチジル (M)	314	589	1005	927	436	551	52	500
ラドスチジル (T)	246	2305	1449	482	398	901	118	350

30

C_{max}
(nmol/mL)

ラドスチジル (M)	1.1	1.2	3.5	3.9	1.4	1.5	0.2	1.7
ラドスチジル (T)	0.7	3.8	3.9	1.6	1.0	2.5	0.4	1.3

【0087】

維持分析(M)および終結分析(T)における酒石酸ラドスチジルの投与後の平均C_{max}および平均C_{min}（投与前の濃度）、ならびに終結における半減期(t_{1/2})を測定し、表12に記載した。濃度の測定値はnmol/mlで表し、t_{1/2}は時間で表した。

【表12】

表12：薬物動態学的な分析

40

検体	C _{min} (M)	C _{min} (T)	C _{max} (M)	C _{max} (T)	t _{1/2}
酒石酸ラドスチジル	0.0164	0.0109	2.02	1.88	1.08

【0088】

上述した患者からの血漿サンプル中のモノアミンオキシダーゼB(MAO-B)阻害は、液体シンチレーションカウンティングを用いて、ベースラインおよび終結分析において測定した

50

。各患者に対する%阻害を計算し、平均%阻害は終結分析において75%であると決定した（標準偏差 = 16）。

【0089】

血漿中における3,4-ジヒドロキシフェニルグリコール(DHPG)の減少は、特に脳におけるモノアミンオキシダーゼ阻害を示す。DHPG血漿中濃度は、6人の上述した患者において、電気化学的な検出器を備えたHPLCを用いて、ベースラインおよび終結分析において測定した。

【0090】

6人の患者におけるDHPG濃度の減少を測定した。DHPG濃度の平均の減少は、57%であると測定され、標準偏差は29であった。

【0091】

データは、維持分析および終結分析の両方において、検体が投与前（前回の投与後12時間に対応）に存在することを示した。

【0092】

有意なMAO-B阻害の証拠がある。

【0093】

維持分析および終結分析の両方で、投与前におけるコリンエステラーゼ阻害も明らかとなつた。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/us06/006636																					
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/165(2006.01)																							
USPC: 514/619 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. : 514/619																							
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) CAS on-line																							
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;">Y</td> <td style="padding: 2px;">Abstract 2004176769 on EMBASE, Mealy et al., "Ladostigil hemitartrate," Drugs of the Future, (2004),29(3), 293.</td> <td style="padding: 2px;">1-28, 42-46</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">---</td> <td></td> <td style="padding: 2px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td></td> <td style="padding: 2px;">29-40, 47-50</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">Youdim et al., "Rasagiline: Neurodegeneration, Neuroprotection, and Mitochondrial Permeability Transition," Journal of Neuroscience Research, 79:172-179 (January 1, 2005), see entire document.</td> <td style="padding: 2px;">1-28, 42-46</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="padding: 2px;">_____</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="padding: 2px;">29-41, 47-50</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	Abstract 2004176769 on EMBASE, Mealy et al., "Ladostigil hemitartrate," Drugs of the Future, (2004),29(3), 293.	1-28, 42-46	---		_____	A		29-40, 47-50	Y	Youdim et al., "Rasagiline: Neurodegeneration, Neuroprotection, and Mitochondrial Permeability Transition," Journal of Neuroscience Research, 79:172-179 (January 1, 2005), see entire document.	1-28, 42-46			_____			29-41, 47-50
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
Y	Abstract 2004176769 on EMBASE, Mealy et al., "Ladostigil hemitartrate," Drugs of the Future, (2004),29(3), 293.	1-28, 42-46																					
---		_____																					
A		29-40, 47-50																					
Y	Youdim et al., "Rasagiline: Neurodegeneration, Neuroprotection, and Mitochondrial Permeability Transition," Journal of Neuroscience Research, 79:172-179 (January 1, 2005), see entire document.	1-28, 42-46																					

		29-41, 47-50																					
<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 August 2006 (07.08.2006)		Date of mailing of the international search report 24 AUG 2006																					
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		Authorized officer Phyllis G. Spivack Telephone No. 571-272-0555																					

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	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 15/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,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,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,L,R,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,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 100075672
弁理士 峰 隆司
- (74)代理人 100109830
弁理士 福原 淑弘
- (74)代理人 100095441
弁理士 白根 俊郎
- (74)代理人 100084618
弁理士 村松 貞男
- (74)代理人 100103034
弁理士 野河 信久
- (74)代理人 100140176
弁理士 砂川 克
- (74)代理人 100092196
弁理士 橋本 良郎
- (74)代理人 100100952
弁理士 風間 鉄也
- (72)発明者 リチト、ダニエラ
イスラエル国、5 4 0 5 1 ギバット・シュムエル、ラマット・イラン、ケレン・ハ・イェソド
1
- (72)発明者 ロビンゲル、イオアナ
イスラエル国、7 1 3 3 8 ロッド、ガネイ - アビブ、トラミン・ストリート 1 5 / 3
- (72)発明者 カシウラル、ファンニー
イスラエル国、4 9 4 9 1 ペター - ティクバ、シャピラ・ストリート 1 7
- (72)発明者 ギルベルト、アドリアン
イスラエル国、4 3 4 6 5 ラーナナ、ハンキン・ストリート・フラット 5 6 0 ピー

F ターΔ(参考) 4C076 AA30 AA31 AA36 AA37 AA53 BB01 CC01 CC17 CC29 DD28C
DD29A DD38A DD41C DD42C EE16A EE38A GG12
4C206 AA01 AA02 HA24 KA04 KA15 KA17 MA02 MA05 MA55 MA56
MA57 MA61 MA63 MA72 NA03 NA12 ZA02 ZA05 ZA06 ZA15
ZA16 ZA22 ZA81 ZA94 ZC20