(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5417662号
(P5417662)

(45)発行日　平成26年2月19日(2014.2.19)　(24)登録日　平成25年11月29日(2013.11.29)

(51)Int.Cl.　F I

A61K 31/5513	(2006.01)	A61K	31/5513
A61K 9/20	(2006.01)	A61K	9/20
A61K 47/26	(2006.01)	A61K	47/26
A61K 47/12	(2006.01)	A61K	47/12
A61K 47/38	(2006.01)	A61K	47/38

請求項の数 6　(全 12 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-552940 (P2009-552940)
(86)(22)出願日　平成20年6月4日(2008.6.4)
(65)公表番号　特表2010-520891 (P2010-520891A)
(43)公表日　平成22年6月17日(2010.6.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2008/065705
(87)国際公開番号　WO2008/154234
(87)国際公開日　平成20年12月18日(2008.12.18)
審査請求日　平成21年9月8日(2009.9.8)
(31)優先権主張番号　60/942,765
(32)優先日　平成19年6月8日(2007.6.8)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　503385923
ベーリンガー　インゲルハイム　インターナショナル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　ビンガー　シュトラーセ　１７３
(74)代理人　100082005
弁理士　熊倉　禎男
(74)代理人　100084009
弁理士　小川　信夫
(74)代理人　100084663
弁理士　箱田　篤
(74)代理人　100093300
弁理士　浅井　賢治

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ネビラピンの徐放性製剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）２０重量％～２５重量％のヒプロメロースを含む徐放性マトリックス中に３００ｍｇのネビラピンを含み、かつ絶食しているヒトに単回投与として投与された場合に、
（１）１，０００～２，３００ｎｇ／ｍＬの幾何平均C_{max}；および
（２）７３，４００～１７８，１００ｈｒ（ｎｇ／ｍＬ）の幾何平均$AUC_{0-\infty}$を示し、ヒトに多回投与で投与された場合に、
（１）２，３００～３，７００ｎｇ／ｍＬの幾何平均$C_{max,ss}$；および
（２）４５，０００～７５，０００ｈｒ（ｎｇ／ｍＬ）の幾何平均$AUC_{0-24,ss}$を示す；あるいは
（ｂ）２０重量％～２５重量％のヒプロメロースを含む徐放性マトリックス中に４００ｍｇのネビラピンを含み、かつ絶食しているヒトに単回投与として投与された場合に、
（１）１，２１０～２，７４０ｎｇ／ｍＬの幾何平均C_{max}；および
（２）１０９，０００～２３７，０００ｈｒ（ｎｇ／ｍＬ）の幾何平均$AUC_{0-\infty}$を示し、ヒトに多回投与で投与された場合に、
（１）３，１００～４，９００ｎｇ／ｍＬの幾何平均$C_{max,ss}$；および
（２）６０，０００～９９，０００ｈｒ（ｎｇ／ｍＬ）の幾何平均$AUC_{0-24,ss}$を示す、錠剤の形態の医薬組成物であって、
（ａ）及び（ｂ）の両組成物が１０時間～４８時間の絶食単回投与T_{max}を示し、多回投与中に測定して１．１～２の範囲である$C_{max,ss}$／$C_{min,ss}$を示す、医薬組成物。

【請求項２】
徐放性マトリックス中にネビラピンを含む医薬組成物であって、該組成物が、溶出を、米国薬局方のパドル法を使用して、５０ｒｐｍで、６％ｗ／ｗのラウリル硫酸ナトリウムを含む、容積が９００ｍＬでｐＨが６．８の水性緩衝液で、３７℃で測定した場合に、２時間の時点で２％ｗ／ｗ以上３０％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出され；８時間の時点で２０％ｗ／ｗ以上１００％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出され；１４時間の時点で４０％ｗ／ｗ以上１００％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出されるようなインビトロでの溶出プロフィールを有する、請求項１記載の医薬組成物。
【請求項３】
各錠剤が、
（ａ）４００ｍｇの無水ネビラピン；
（ｂ）２７０ｍｇのヒプロメロース２２０８；
（ｃ）４００ｍｇの乳糖一水和物；および
（ｄ）１０ｍｇのステアリン酸マグネシウム
を含有し、
各錠剤が１０～２５ｋＮの力で圧縮される、請求項１又は２記載の錠剤型医薬剤形。
【請求項４】
各錠剤が、
（ａ）４００ｍｇの無水ネビラピン；
（ｂ）２０２．５０ｍｇ及び２７０ｍｇから選択される量のヒプロメロース２２０８又は２９１０；
（ｃ）４００ｍｇの乳糖一水和物；および
（ｄ）１０ｍｇのステアリン酸マグネシウム
を含有し、
各錠剤が１０～２５ｋＮの力で圧縮される、請求項１又は２記載の錠剤型医薬剤形。
【請求項５】
各錠剤が、
（ａ）４００ｍｇの無水ネビラピン；
（ｂ）２７０ｍｇのヒプロメロース２２０８；
（ｃ）４００ｍｇの乳糖一水和物；および
（ｄ）１０ｍｇのステアリン酸マグネシウム
を含有し、
各錠剤が１０～２５ｋＮの力で圧縮される、請求項１記載の錠剤型医薬剤形。
【請求項６】
各錠剤が、
（ａ）３００ｍｇの無水ネビラピン；
（ｂ）１５１．８７５ｍｇ及び２０２．５０ｍｇから選択される量のヒプロメロース２２０８又は２９１０；
（ｃ）３００ｍｇの乳糖一水和物；および
（ｄ）７．５０ｍｇのステアリン酸マグネシウム
を含有し、
各錠剤が１０～２５ｋＮの力で圧縮される、請求項１又は２記載の錠剤型医薬剤形。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ネビラピンを含有する医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
ネビラピン（Ｎｅｖｉｒａｐｉｎｅ）または１１－シクロプロピル－５，１１－ジヒドロ－４－メチル－６Ｈ－ジピリド［３，２－ｂ：２’，３’－ｅ］［１，４］ジアゼピン

－６－オンは、ＨＩＶ－１（ヒト免疫不全ウイルス１型）による感染を治療するための既知薬剤であり、ＨＩＶ－１逆転写酵素の特異的阻害を介して作用する。その合成および使用は、とりわけ米国特許第５３６６９７２号および欧州特許第０４２９９８７号をはじめとする各種刊行物中に記載されている。ネビラピンを含有する薬品、ビラミューン（Ｖｉｒａｍｕｎｅ（登録商標））錠は、多くの国で、ＨＩＶ－１感染の治療での使用について承認されている。

【０００３】

現在上市されているビラミューン（登録商標）錠は、活性成分ネビラピンの治療上適切な血中濃度を維持するために１日に２回投与することを意図した即放性（ＩＲ）製剤である。患者の便宜のため、および妥当な投与コンプライアンスを確実にするのを助けるために、活性成分の治療上適切な血中濃度を今まで通り維持すると同時に、１日に１回だけ投与すればよい、経口で投与されるネビラピンの徐放性（ＸＲ）製剤に対する長年にわたる未解決の要求が存在していた。

【０００４】

製薬分野の技術を有しかつネビラピンを熟知している者は、ネビラピンが、ＸＲ製剤の実現可能性を疑問視する物理化学的特性を有することを認識するであろう。より詳細には、ＸＲ製剤は、ｐＨの高い腸管を通って移行する間に徐々に吸収されるように設計されるのが一般的であることを認識するであろう。ネビラピンは、弱塩基であり、それゆえ、腸管中で低い溶解性を示すと予想できる。（ネビラピンは、生物薬剤学的分類システム（Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ）によればクラスＩＩの薬物である。）この理由のため、ネビラピンのＸＲ製剤は、ネビラピンの十分な溶出および吸収なしに、胃腸管を移行し、排泄される可能性があると予想することは道理に合っている。このことは、ＸＲ製剤を役に立たないものとするであろう。

【０００５】

ネビラピンは、ＸＲ製剤の開発を著しく厳しくする少なくとも１つの別の不都合を有する。すなわち、安全で、耐容性があり、かつ効果的であるためには、血漿中濃度が、ウイルスの複製を阻害する閾値未満に低下することを決して許してはならず、かつ毒性または不耐性が存在する濃度まで決して上昇してはならない。ネビラピンの場合、この２つの間の帯域が比較的狭い。このことは、Ｃｍａｘ，ｓｓ／Ｃｍｉｎ，ｓｓが相当に平坦でなければならないことを意味する。１日に２回投与した後の定常状態条件下で観察されるかなり「平坦な」ＰＫプロフィール（Ｃｍａｘ，ｓｓ／Ｃｍｉｎ，ｓｓ＝約１．８）を示す限り、即放性製剤の安全性／耐容性および効力は、既に確立されている。任意の徐放性（ＸＲ）製剤は、ＸＲの１日１回の投与にもかかわらず、１日２回で投与されるＩＲ製剤のピーク／トラフ比率に等しいかまたはそれよりさらに小さい比率を示さなければならない。そうでなければ、ＩＲで観察されるよりも大きなピーク／トラフ比率のせいで、ＸＲ製剤は、その臨床的リスク／便益プロフィールに関しておそらく劣るであろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

これらのかなり重要な課題を考慮し、本発明の目的は、ネビラピンの経口で投与されるＸＲ製剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本発明は、活性成分の治療上適切な血中濃度を今まで通り維持すると同時に、１日に１回だけ投与するのに適したネビラピンの徐放性（ＸＲ）製剤である。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１】健常対象に対して、ネビラピンの本発明による４００ｍｇ錠の徐放性剤形を単回投与することによって得られる血漿中ネビラピン濃度を、時間の関数として示す図である。

【図２】健常対象に対して、ネビラピンの本発明による３００ｍｇ錠の徐放性剤形を単回投与することによって得られる血漿中ネビラピン濃度を、時間の関数として示す図である。
【図３】健常対照に対して、ネビラピンの本発明による４００ｍｇ錠の徐放性剤形を反復して１日に１回投与することによって得られるネビラピンの血漿中定常状態濃度を、時間の関数として描いた図である。
【図４】本発明による徐放性製剤の溶出プロフィールを描いた図である。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
その最も広範な態様において、本発明によって提供される徐放性製剤は、健常志願者に対して絶食状態で単回投与した後に、３００ｍｇのネビラピンを含む剤形では、次の２つのパラメーター：
（ａ）１，０００～２，３００ｎｇ／ｍＬの幾何平均C_{max}、および
（ｂ）７３，４００～１７８，１００ｎｇ・ｈ／ｍＬの幾何平均$AUC_{0-\infty}$によって
ならびに、４００ｍｇのネビラピンを含む剤形では、次の２つのパラメーター：
（ａ）１，２１０～２，７４０ｎｇ／ｍＬの幾何平均C_{max}、および
（ｂ）１０９，０００～２３７，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬの幾何平均$AUC_{0-\infty}$によって特徴付けられる、特有の薬物動態プロフィールを示す。
【００１０】
本発明によって提供される徐放性製剤は、さらに、１０時間～４８時間（やはり、絶食状態での単回投与後）の幾何平均T_{max}によって特徴付けられる。
【００１１】
本発明によって提供される徐放性製剤は、さらに、定常状態下での１日１回での反復投与後に観察される次のＰＫパラメーター：
３００ｍｇ用量の場合は
（ａ）２，３００～３，７００ｎｇ／ｍＬの幾何平均$C_{max,ss}$、および
（ｂ）４５，０００～７５，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬの幾何平均$AUC_{0-24h,ss}$によって、
４００ｍｇ用量の場合は
（ａ）３，１００～４，９００ｎｇ／ｍＬの幾何平均$C_{max,ss}$、および
（ｂ）６０，０００～９９，０００ｎｇ・ｈ／ｍＬの幾何平均$AUC_{0-24h,ss}$によって特徴付けられる。
【００１２】
上で示した多回投与のＰＫパラメーターは、絶食しながら、血漿中薬物濃度が定常状態に達した後、２４時間にわたって測定される。
【００１３】
本発明によって提供される徐放性製剤は、さらに、前記パラメーターを定常状態中に測定して、３００ｍｇおよび４００ｍｇの双方の用量に対して１．１～２の範囲である極めて狭い比率の$C_{max,ss}$／$C_{min,ss}$を示すことによって特徴付けられる。
【００１４】
これらのＰＫパラメーターは、モデル化されたデータからではなく、観察されたデータから得られるべきであることに留意すべきである。
【００１５】
いっそうさらに、本発明の徐放性製剤は、溶出を、米国薬局方のパドル法を使用して、５０ｒｐｍで、６％ｗ／ｗのラウリル硫酸ナトリウムを含む、容積が９００ｍＬでｐＨが６．８の水性緩衝液で、３７℃で測定すると、２時間の時点で２％ｗ／ｗ以上３０％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出され；８時間の時点で２０％ｗ／ｗ以上１００％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出され；１４時間の時点で４０％ｗ／ｗ以下１００％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出されるようなインビトロでの溶出プロフィールを有することによって特徴付けられる。

【００１６】
好ましい実施形態において、本発明の徐放性製剤は、溶出を、米国薬局方のパドル法を使用して、５０ｒｐｍで、６％ｗ／ｗのラウリル硫酸ナトリウムを含む、容積が９００ｍＬでｐＨが６．８の水性緩衝液で、３７℃で測定すると、２時間の時点で５％ｗ／ｗ以上２０％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出され；８時間の時点で３０％ｗ／ｗ以上８０％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出され；１４時間の時点で５０％ｗ／ｗ以上１００％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出されるようなインビトロでの溶出プロフィールを有することによって特徴付けられる。
【００１７】
より好ましい実施形態において、本発明の徐放性製剤は、溶出を、米国薬局方のパドル法を使用して、５０ｒｐｍで、６％ｗ／ｗのラウリル硫酸ナトリウムを含む、容積が９００ｍＬでｐＨが６．８の水性緩衝液で、３７℃で測定すると、２時間の時点で８％ｗ／ｗ以上１５％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出され；８時間の時点で４５％ｗ／ｗ以上６０％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出され；１４時間の時点で７５％ｗ／ｗ以上９５％ｗ／ｗ以下のネビラピンが放出されるようなインビトロでの溶出プロフィールを有することによって特徴付けられる。
【００１８】
本発明の医薬組成物は、ネビラピンを通常の担体または賦形剤と組み合わせることによって製剤化することができる。本発明の好ましい実施形態は、錠剤である。
【００１９】
また、好ましいのは、ネビラピンの制御された放出を付与する親水性ポリマーを含む徐放性マトリックスを含有する本発明の実施形態である。親水性ポリマーは、限定はされないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ、ヒプロメロースとしても知られている）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、キサンタンガム、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレンオキシド、ならびにアクリル酸の架橋されたホモポリマーおよびコポリマーでよい。前述の親水性ポリマーの混合物も使用できる。好ましい親水性ポリマーはＨＰＭＣ（ヒプロメロース）、特に米国薬局方ヒプロメロース２９１０、米国薬局方ヒプロメロース２９０６、または米国薬局方ヒプロメロース２２０８、あるいはこれらの混合物である。
【００２０】
本発明によって提供される製剤は、増量剤、希釈剤、流動促進剤および結合剤などのその他通常の賦形剤を任意選択で含むこともできる。
【００２１】
本発明によって提供される製剤は、個々の成分（ネビラピン薬物、親水性ポリマー（複数可）、および任意選択の増量剤（複数可）、希釈剤（複数可）、流動促進剤（複数可）および結合剤（複数可））を混合すること、次いで、顆粒化溶液を用いて完全に顆粒化することによって調製できる。次いで、顆粒を乾燥する。乾燥された顆粒を、製粉し、滑沢剤と一緒にして混合し、錠剤に圧縮するための最終混合物を調製する。錠剤は、約１０～２５ｋＮ、好ましくは１１～１９ｋＮ、より好ましくは１３～１７ｋＮの力で、１１～２６ｋＰ、好ましくは１６～２１ｋＰの硬度を有する望ましい大きさおよび形状に圧縮される。
【００２２】
約２０重量％～２５重量％のヒプロメロースを含む徐放性マトリックスを含有する製剤が好ましい。
【００２３】
より好ましいのは、ヒプロメロース２２０８（Ｍｅｔｈｏｃｅｌ（商標）Ｋ４Ｍ　Ｐｒｅｍｉｕｍ　ＣＲ）を含む製剤である。
【００２４】
特に好ましいのは、各錠剤が、
（ａ）４００ｍｇの無水ネビラピン；

（ｂ）２７０ｍｇのヒプロメロース２２０８（Ｍｅｔｈｏｃｅｌ（商標）Ｋ４Ｍ　Ｐｒｅｍｉｕｍ　ＣＲ）；
（ｃ）４００ｍｇの乳糖一水和物；および
（ｄ）１０ｍｇのステアリン酸マグネシウム
を含有する医薬錠剤であり、ここで、各錠剤は、約１０～２５ｋＮの力で圧縮される。

【００２５】

本発明は、具体的な錠剤製剤を説明する以下の非限定的実施例により、さらに理解される。

【実施例】

【００２６】

（実施例１）

【表１】

４００ｍｇ強度ネビラピンＸＲ錠剤

	Ex. 1A	Ex. 1B	Ex. 1C	Ex. 1D
成分	HPMC 20 %	HPMC 25%	HPMC 30%	HPMC 40%
ネビラピン、無水	400.00 mg	400.000 mg	400.000 mg	400.000 mg
乳糖一水和物、NF	400.00 mg	400.000 mg	400.000 mg	400.000 mg
ヒプロメロース2208 (Methocel(商標) K4M Premium CR)	202.50 mg	270.000 mg	347.14 mg	540.000 mg
ステアリン酸マグネシウム (野菜グレード)	10.00 mg	10.000 mg	10.000 mg	10.000 mg
錠剤重量	1012.50 mg	1080.00 mg	1157.14 mg	1350 mg

【００２７】

（加工処理法）

乳糖、ネビラピン薬物、およびヒプロメロースを、混合し、次いで水を用いて完全に顆粒化する。次いで、顆粒を乾燥する。乾燥した顆粒を、製粉し、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）と一緒にして混合し、錠剤に圧縮するための最終混合物を調製する。錠剤は、約１０～２５ｋＮの力で９．３×１９．０ｍｍの錠剤に圧縮される。

【００２８】

（実施例２）

【表２】

３００ｍｇ強度ネビラピンＸＲ錠剤

	Ex. 2A	Ex. 2B	Ex. 2C	Ex. 2D
成分	HPMC 20 %	HPMC 25 %	HPMC 30 %	HPMC 40 %
ネビラピン、無水	300.000 mg	300.000 mg	300.000 mg	300.000 mg
乳糖一水和物 (グラニュラック200)	300.000 mg	300.000 mg	300.000 mg	300.000 mg
ヒプロメロース2208 (Methocel(商標) K4M Premium CR)	151.875 mg	202.500 mg	260.355 mg	405 mg
ステアリン酸マグネシウム (野菜グレード)	7.50 mg	7.500 mg	7.50 mg	7.500 mg
錠剤重量	759.375 mg	810.000 mg	867.855 mg	1012.5 mg

【００２９】

（加工処理法）

乳糖、ネビラピン薬物、およびヒプロメロースを、混合し、次いで水を用いて完全に顆粒化する。次いで、顆粒を乾燥する。乾燥した顆粒を、製粉し、滑沢剤（ステアリン酸マ

グネシウム）と一緒にして混合し、錠剤に圧縮するための最終混合物を調製する。錠剤は、約１０～２５ｋＮの力で９．３×１９．０ｍｍの錠剤に圧縮される。

【００３０】

（実施例３）

【表３】

４００ｍｇ強度ネビラピンＸＲ錠剤

	Ex. 3A	Ex. 3B
成分	HPMC 20 %	HPMC 25 %
ネビラピン、無水	400.000 mg	400.000 mg
乳糖一水和物 (グラニュラック200)	400.000 mg	400.000 mg
ヒプロメロース2910 (Methocel(商標) E4M Premium CR)	202.5 mg	270 mg
ステアリン酸マグネシウム (野菜グレード)	10 mg	10 mg
錠剤重量	1012.5 mg	1080 mg

【００３１】

（加工処理法）

乳糖、ネビラピン薬物、およびヒプロメロースを、混合し、次いで水を用いて完全に顆粒化する。次いで、顆粒を乾燥する。乾燥した顆粒を、製粉し、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）と一緒にして混合し、錠剤に圧縮するための最終混合物を調製する。錠剤は、９．３×１９．０ｍｍの錠剤に圧縮される。

【００３２】

（実施例４）

【表４】

３００ｍｇ強度ネビラピンＸＲ錠剤

	Ex. 4A	Ex. 4B
成分	HPMC 20 %	HPMC 25 %
ネビラピン、無水	300.000 mg	300.000 mg
乳糖一水和物 (グラニュラック200)	300.000 mg	300.000 mg
ヒプロメロース2910 (Methocel(商標) E4M Premium CR)	151.875 mg	202.500 mg
ステアリン酸マグネシウム (野菜グレード)	7.50 mg	7.500 mg
錠剤重量	759.375 mg	810.000 mg

【００３３】

（加工処理法）

乳糖、ネビラピン薬物、およびヒプロメロースを、混合し、次いで水を用いて完全に顆粒化する。次いで、顆粒を乾燥する。乾燥した顆粒を、製粉し、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）と一緒にして混合し、錠剤に圧縮するための最終混合物を調製する。錠剤は、約１０～２５ｋＮの力で９．３×１９．０ｍｍの錠剤に圧縮される。

【００３４】

上記製剤の薬物動態パラメーターを、Ｎ＝１７の健常対象集団における単回投与に続い

て評価した。結果の要約を下表１に示す。

【００３５】

【表５】

表１－正常対象（Ｎ＝１７）でのネビラピン製剤に関する単回投与の薬物動態パラメーター［幾何平均（％幾何ＣＶ）］の概要

製剤	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
400mgネビラピン、HPMC20%E	182,000 (31%)	1,990 (28%)	30.4 (31%)
400mgネビラピン、HPMC20%K	149,000 (32%)	1,990 (27%)	23.5 (18%)
400mgネビラピン、HPMC25%K	155,000 (30%)	1,970 (32%)	22.7 (44%)
400mgネビラピン、HPMC30%K	166,000 (28%)	2,110 (24.3%)	27.5 (44%)
400mgネビラピン、HPMC40%K	145,000 (47%)	1,610 (43%)	25.7 (43%)
300mgネビラピン、HPMC20%E	118,000 (31%)	1,660 (26%)	24.6 (18%)
300mgネビラピン、HPMC20%K	137,000 (51%)	1,660 (42%)	23.9 (27%)
300mgネビラピン、HPMC25%K	126,000 (34%)	1,770 (25%)	24.5 (29%)
300mgネビラピン、HPMC30%K	109,000 (29%)	1,340 (27%)	24.2 (41%)
300mgネビラピン、HPMC40%K	97,800 (64%)	1,350 (44%)	25.0 (44%)
400mgネビラピン、IR	210,000 (22%)	3,130 (12%)	4.31 (117%)
200mgネビラピン、IR	114,000 (30%)	1,740 (21%)	2.17 (147%)

【００３６】

また、上記製剤の薬物動態パラメーターを、あらかじめビラミューン（登録商標）即放性錠剤で治療されたＨＩＶ感染患者集団における多回投与（ネビラピンＸＲを１日１回１７日間）に続いて評価した。結果の要約を下表２に示す。

【００３７】

【表６】

表２－ＨＩＶ感染患者における即放性（ＩＲ）および４００ｍｇ徐放性（ＸＲ）錠剤に関する定常状態での薬物動態パラメーターの概要

治療		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24} (hr･ng/mL)
IR (N = 19)	gMean	1.8	5,576	2,976	96,137
	gCV%	130	26	31	26
ER 25% K (N =18)	gMean	4.3	3,911	2,622	75,544
	gCV%	134	26	35	29
ER 20% K (N = 9)	gMean	5.8	3,904	2,609	79,308
	gCV%	92	37	45	38

gMean=幾何平均、gCV=幾何CV

【００３８】

【表７】

表３－ＨＩＶ感染患者における３００ｍｇ徐放性（ＸＲ）錠剤に関する定常状態での薬物動態パラメーターの予測される概要

治療		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24} (hr･ng/mL)
ER 25% K	gMean	4	3,000	1,970	57,000
ER 20% K	gMean	5	2,930	1,960	59,500

【００３９】

（溶出）

実施例１、２、３および４で説明した５種の製剤の溶出プロフィールを図４に示す。示した溶出情報は、下記の試験方法によって得られた。

【００４０】

（溶出試験法）

米国薬局方のパドル法は、例えば米国薬局方ＸＸＩＩ（１９９０）中に記載されているパドル法である。

【００４１】

米国薬局方の装置１（バスケット）は、３７℃の９００ｍＬ媒体中、５０ｒｐｍで回転する。バスケット（＃１０メッシュ）は、錠剤が、容器の底部に固着して、それによって試験中の溶解に利用できる表面積を最小化することのないことを保証するように選択した。

【００４２】

錠剤の溶出は、ＶａｎＫｅｌ　ＶＫ７５０Ｄ加熱／循環機６５－３０００型、ＶａｎＫｅｌ　ＶＫ７０００または７０１０溶出試験ステーション、およびＶａｎＫｅｌポンプ１７－２２００型（ＶａｎＫｅｌ社、ノースカロライナ州Ｃａｒｙ）を使用して実施した。

【００４３】

薬物の溶出速度は、オンライン式のＣａｒｙ５０　紫外－可視分光光度計（Ｖａｒｉａｎ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ　Ｐｔｙ　ＬＴＤ社）を使用し、外部標準と対照して３３０ｎｍで測定した。

【００４４】

被試験溶出媒体：６％ラウリル硫酸ナトリウム（１３％ラウリル硫酸ナトリウム／脱イオン水、Ａｎａｃｈｅｍｉａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ社、ニューヨーク州Ｒｏｕｓｅｓ　Ｐｏｉｎｔ；またはラウリル硫酸ナトリウム、Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　ＭＦ

Ｇ．ＣＯＲＰ社）を含む、ｐＨ６．８に調整された０．０５Ｍリン酸塩緩衝液（NaH_2PO_4／ＮａＯＨまたはNaH_2PO_4／Na_2HPO_4／ＮａＯＨ、すべてＥＭ　Ｓｃｉｅｎｃｅ社、ドイツ国ダルムシュタット）。

【００４５】

溶出は、１０メッシュのステンレススチールバスケットを使用して実施した。

溶出パラメーター：

・媒体容積：９００ｍＬ

・温度：３７．３℃

・回転速度：５０ｒｐｍ

・サンプリング時点：最初の４時間は３０分毎、次いで１時間毎（４～２４時間）

・無限大回転：２５０ｒｐｍで１５分間

・オンラインフィルター：１０μｍの全流式フィルター（ＶａｎＫｅｌ社、ノースカロライナ州Ｃａｒｙ；またはＱｕａｌｉｔｙ　Ｌａｂ　Ａｃｃｅｓｓｏｒｉｅｓ　Ｌ．Ｌ．Ｓ．）

【図１】

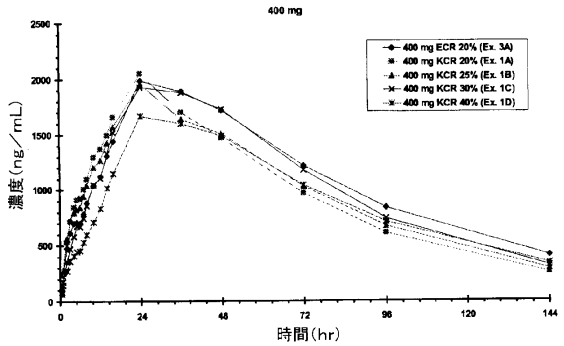


FIGURE 1 - 正常対象における400mg徐放性錠剤の単回投与後の、血漿中ネビラピン濃度－時間のプロフィール

【図２】

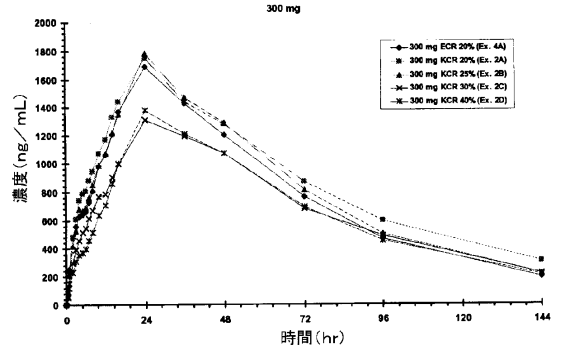
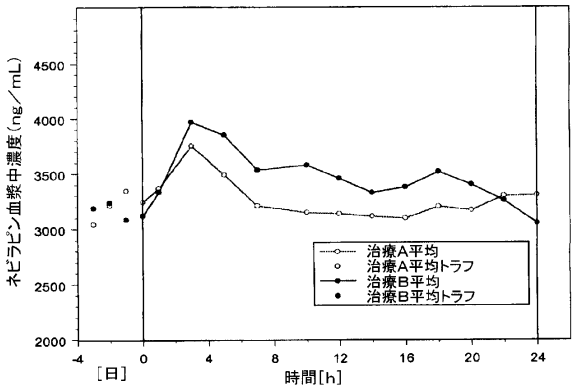


FIGURE 2 - 300mg単回投与後の、血漿中ネビラピン濃度－時間のプロフィール

【図３】



【図４】

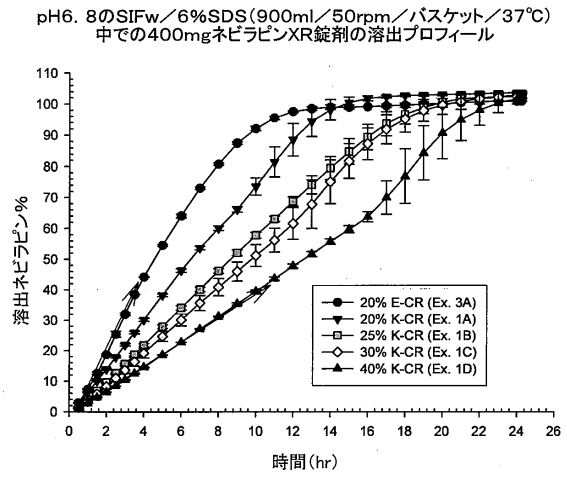

pH6．8のSIFw／6%SDS（900ml／50rpm／バスケット／37℃）
中での400mgネビラピンXR錠剤の溶出プロフィール
溶出ネビラピン%
時間（hr）
20% E-CR (Ex. 3A)
20% K-CR (Ex. 1A)
25% K-CR (Ex. 1B)
30% K-CR (Ex. 1C)
40% K-CR (Ex. 1D)

Figure 4

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I

A61P 31/12	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 31/12
A61P 31/18	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 31/18

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
(72)発明者 カポラ マイケル エル
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７－０３６８ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 シェンキーウィッツ スヴェトラーナ
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７－０３６８ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 スノー グレン チャールズ
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７－０３６８ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 チェン フェン ジン
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６８７７－０３６８ リッジフィールド リッジバリー ロード ９００ ピーオーボックス ３６８ ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

審査官 池上 京子

(56)参考文献 米国特許出願公開第２００２／０００６４３９（ＵＳ，Ａ１）
特表平１０－５００６５８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００７／０５２２８９（WO，Ａ１）
AIDS，２０００年，vol.14，no.8，p.F77-F82
Journal of Controlled Release，１９９９年，vol.59，p.327-342
DRUG DEV. IND. PHARM.，１９９５年，vol.21，no.19，p.2151-2165

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３１／８０
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／４８
Ａ６１Ｋ ９／００－９／７２
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）