

(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2006-512324

(P2006-512324A)

(43) 公表日 平成18年4月13日(2006.4.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 B 0 1 8
A 6 1 K 47/30 (2006.01)	A 6 1 K 47/30	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 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-553507 (P2004-553507)	(71) 出願人	503007313
(86) (22) 出願日	平成15年11月14日 (2003.11.14)		イーラン ファーマスーティカルズ、イン
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月11日 (2005.7.11)		コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/035046		アメリカ合衆国、カリフォルニア、サウス
(87) 国際公開番号	W02004/045589		サンフランシスコ、ゲイトウェイ ブ
(87) 国際公開日	平成16年6月3日 (2004.6.3)		ールバード 800
(31) 優先権主張番号	60/426, 369	(74) 代理人	100066692
(32) 優先日	平成14年11月15日 (2002.11.15)		弁理士 浅村 皓
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	10/704, 633		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成15年11月12日 (2003.11.12)	(74) 代理人	100088926
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 長沼 暉夫
		(74) 代理人	100102897
			弁理士 池田 幸弘
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 睡眠障害の治療のための短時間作用性催眠薬を含む放出修飾組成物

(57) 【要約】

短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含む第1の構成要素；最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約5.5以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも1つ含む第2の構成要素；及び任意選択に、最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約6.0以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも1つ含む第3の構成要素を含む医薬組成物。これらの組成物を使った睡眠障害を治療する方法、睡眠を延長する方法、睡眠を誘導する方法も開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) ザレブロン又はその薬剤として許容される塩を含む第 1 の構成要素、並びに
b) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアはザレブロン又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 5 . 5 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 2 の構成要素を含む医薬組成物。

【請求項 2】

前記最低でも 1 つのポリマーは pH 約 6 . 0 以上で可溶である、請求項 1 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 3】

前記最低でも 1 つのポリマーは pH 約 7 . 0 以上で可溶である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記ザレブロンが合計で 10、15、20 及び 25 mg から選択される量で存在する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

各構成要素に存在するザレブロンの量が約 30 % から約 70 % の範囲である、請求項 1 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 6】

a) ザレブロン又はその薬剤として許容される塩を含む第 1 の構成要素、
b) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアはザレブロン又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 5 . 5 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 2 の構成要素、並びに
c) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアはザレブロン又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 6 . 0 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 3 の構成要素を含む医薬組成物。 30

【請求項 7】

各構成要素に存在するザレブロンの量が約 15 % から約 50 % の範囲である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

a) ザレブロン又はその薬剤として許容される塩を含む第 1 の構成要素、
b) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアはザレブロン又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 5 . 5 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 2 の構成要素、並びに
c) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアはザレブロン又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 7 . 0 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 3 の構成要素を含む医薬組成物。 40

【請求項 9】

各構成要素に存在するザレブロンの量が約 15 % から約 50 % の範囲である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

a) ザレブロン又はその薬剤として許容される塩を含む第 1 の構成要素、 50

b) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアはザレプロン又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約6.0以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも1つ含む第2の構成要素、並びに

c) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアはザレプロン又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約7.0以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも1つ含む第3の構成要素を含む医薬組成物。

【請求項11】

10

各構成要素に存在するザレプロンの量が約15%から約50%の範囲である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

a) 短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含む第1の構成要素、並びに

b) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約5.5以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも1つ含む第2の構成要素を含む医薬組成物。

20

【請求項13】

前記短時間作用性催眠薬は、ザレプロン、ゾピクロン、トリアゾラム、テマゼパム、プロチゾラム、アリメマジン又はゾルピデム及びその組合せから選択される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記最低でも1つのポリマーはpH約6.0以上で可溶である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記最低でも1つのポリマーはpH約7.0以上で可溶である、請求項12に記載の医薬組成物。

30

【請求項16】

a) 短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含む第1の構成要素、

b) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約5.5以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも1つ含む第2の構成要素、並びに

c) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約6.0以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも1つ含む第3の構成要素を含む医薬組成物。

40

【請求項17】

前記短時間作用性催眠薬は、ザレプロン、ゾピクロン、トリアゾラム、テマゼパム、プロチゾラム、アリメマジン又はゾルピデム及びその組合せから選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

a) 短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含む第1の構成要素、

b) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約5.5以上で可溶である薬剤として許容され

50

るポリマーを最低でも 1 つ含む第 2 の構成要素、並びに

c) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 7.0 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 3 の構成要素を含む医薬組成物。

【請求項 19】

前記短時間作用性催眠薬は、ザレプロン、ゾピクロン、トリアゾラム、テマゼパム、プロチゾラム、アリメマジン又はゾルピデム及びその組合せから選択される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

a) 短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含む第 1 の構成要素、

b) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 6.0 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 2 の構成要素、並びに

c) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 7.0 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 3 の構成要素を含む医薬組成物。

【請求項 21】

前記短時間作用性催眠薬は、ザレプロン、ゾピクロン、トリアゾラム、テマゼパム、プロチゾラム、アリメマジン又はゾルピデム及びその組合せから選択される、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記短時間作用性催眠薬が合計で 1、5、10、15、20 及び 25 mg から選択される量で存在する、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

a) ザレプロン又はその薬剤として許容される塩を含む第 1 の構成要素、並びに

b) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアはザレプロン又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 5.5 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 2 の構成要素

を含む医薬組成物の有効量を睡眠障害の治療が必要な患者に対して投与することを含む、睡眠障害を治療する方法。

【請求項 24】

前記最低でも 1 つの薬剤として許容されるポリマーは pH 約 6.0 以上で可溶である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記最低でも 1 つの薬剤として許容されるポリマーは pH 約 7.0 以上で可溶である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記睡眠障害が急性である、請求項 23 に記載の睡眠障害を治療する方法。

【請求項 27】

前記睡眠障害が慢性である、請求項 23 に記載の睡眠障害を治療する方法。

【請求項 28】

a) ザレプロン又はその薬剤として許容される塩を含む第 1 の構成要素、

b) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアはザレプロン又はその薬剤として許容される塩を含み、

10

20

30

40

50

又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 5 . 5 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 2 の構成要素、並びに

c) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアはザレプロン又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 6 . 0 以上で可溶である薬剤として許容されるポリマーを最低でも 1 つ含む第 3 の構成要素

を含む医薬組成物の有効量を睡眠障害の治療が必要な患者に対して投与することを含む、睡眠障害を治療する方法。

【請求項 29】

前記第 2 の構成要素上の前記最低でも 1 つの薬剤として許容されるポリマーは pH 約 6 . 0 以上で可溶であり、前記第 3 の構成要素上の前記最低でも 1 つの薬剤として許容されるポリマーは pH 約 7 . 0 以上で可溶である、請求項 28 に記載の睡眠障害を治療する方法。

10

【請求項 30】

前記睡眠障害が急性である、請求項 28 に記載の睡眠障害を治療する方法。

【請求項 31】

前記睡眠障害が慢性である、請求項 28 に記載の睡眠障害を治療する方法。

【請求項 32】

患者に睡眠を誘導するための、請求項 1 に記載の組成物の睡眠誘導有効量を前記患者に投与することを含む方法。

20

【請求項 33】

患者の睡眠を延長するための、請求項 1 に記載の組成物の睡眠延長有効量を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 34】

前記組成物が前記患者の食品上に振りかけられて前記患者によって摂取されるような形態である、請求項 23 に記載の睡眠障害を治療する方法。

【請求項 35】

患者に睡眠を誘導するための、請求項 12 に記載の組成物の睡眠誘導有効量を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 36】

患者の睡眠を延長するための、請求項 12 に記載の組成物の睡眠延長有効量を前記患者に投与することを含む方法。

30

【請求項 37】

前記患者が二日酔い作用を経験しない、請求項 23 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2002 年 11 月 15 日に出願の米国特許仮出願第 60 / 426 , 369 号の優先権を主張する。

【0002】

本発明は、短時間作用性催眠薬を含む放出修飾組成物に関するものである。より詳細には、本発明は、作動中に短時間作用性催眠薬を拍動的に送達する放出修飾組成物に関するものである。本発明は、更にそのような放出修飾組成物を含む経口用の固体剤形に関するものである。更に、本発明は、睡眠障害の治療が必要な患者の睡眠障害をそのような組成物の有効量を投与することによって治療する方法にも関する。

40

【背景技術】

【0003】

医薬化合物の投与に伴う血漿プロファイルは、高い有効成分濃度のパルスと低濃度の谷が交互に現れる「拍動プロファイル」と説明してもよい。2 つのピークを含む拍動プロファイルは「2 峰性」と説明してもよい。3 つのピークを含む拍動プロファイルは「3 峰性

50

」と説明してもよい。同様に、投与後にそのようなプロフィールを示す組成物又は剤形は、有効成分の「拍動的放出」を示すと言うことができる。

【 0 0 0 4 】

即時放出（I R）剤形が定期的に投与される従来の高頻度投与計画は、一般的に拍動的血漿プロフィールを示す。例えば、血漿中薬剤濃度のピークは、各I R用量の投与後に、連続的な投与の合間に谷（低い薬剤濃度の領域）を伴って観察される。そのような投与計画（及びその結果として生じる拍動的血漿プロフィール）は、それに伴う特定の薬理学的効果及び治療効果を有する。例えば、ピーク間の有効成分の血漿中濃度の落下がもたらすウォッシュアウト期間は、各種医薬品への患者寛容性の低下又は阻害の寄与因子であると思われる。

10

【 0 0 0 5 】

多くの徐放性製剤は、薬剤化合物のゼロ次の放出を目的とする。実際、従来の高頻度投与計画に伴う薬剤血漿レベルのピーク - 谷間の変動を最小にすることが、これらの製剤の特定の目的であることがしばしばある。しかし、拍動系に内在する治療効果及び薬理学的効果の中には、ゼロ次放出の薬物送達システムがもたらす定常的又はほとんど定常的な血漿レベルの結果として、失われるか又は減少するものがある。このように、I R高頻度投与計画の放出を実質的に模倣しながらも頻繁な投与の必要を減らすための、放出が修飾された組成物又は製剤が望まれる。

【 0 0 0 6 】

徐放性は、例えば睡眠障害の治療のために短時間作用性催眠薬を投与する場合に役立つ。短時間作用性催眠薬は、哺乳類に投与して鎮静、不安除去、筋弛緩、及び抗痙攣性の効果を誘発することができる化合物である。そのような化合物は、投与した哺乳類において睡眠を誘発しかつ長くする上でも役立つ。そのような化合物の例としては、ある種のピラゾロピリミジン、シクロピロロン、ベンゾジアゼピン、フェノサイアジン及びイミダゾピリジンが含まれる。

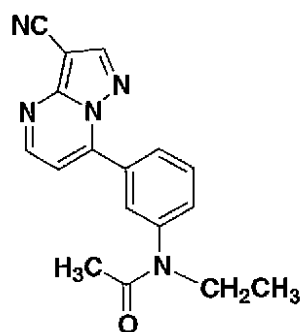
20

【 0 0 0 7 】

ザレプロン、又はN - [3 - (3 - シアノピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェニル] - N - エチルアセトアミドは、G A B A_A（ - アミノ酪酸、タイプ A ）受容体複合体上のベンゾジアゼピン I 型部位へ選択的に結合する新規ピラゾロピリミジン催眠薬である。

30

【 化 1 】



ザレプロン

40

【 0 0 0 8 】

動物モデルにおいて、ザレプロンは市販のベンゾジアゼピンのそれらと類似の鎮静、不安除去、筋弛緩、及び抗痙攣性の効果を示した。ザレプロンによる臨床試験の結果、睡眠開始時間の短縮に有効であり、従来入手可能であったベンゾジアゼピン又は非ベンゾジアゼピン系催眠薬よりも安全面で好ましいことが証明された。ザレプロンは学習、記憶への影響、及び翌日までの残存性（「二日酔い」）影響が最小であることも証明された。ザレプロンは米国及びヨーロッパでは不眠症に対して5、10及び20 mgの用量で承認され

50

ている。米国ではソナタ（登録商標）の商標名で市販され、不眠症の短期治療のために承認されている。対照臨床試験では最高28日間、睡眠開始時間を短縮することが証明された。ザレプロンは、不眠症で不安な患者に睡眠を提供する上でも有用である。

【0009】

ヒトにおいて、ザレプロンの最大血漿中濃度までの時間（ t_{max} ）は0.8時間であり、血漿中終末半減期（ $t_{1/2}$ ）は約1時間である。これらの動態学的データからは、作用の非常に早い開始及び短い持続期間が予測される。ザレプロンはある種の睡眠障害で苦しんでいる患者の治療に有効であることは証明されたものの、一貫して総睡眠時間を増やすか目覚めの回数を減少させることは証明されていない。この主な理由は薬剤が不活性の代謝産物に速やかに代謝され、持続時間が平均4～5時間であることによる。したがって、「二日酔い」作用を有しないという長所を維持しつつ効果持続期間を例えば6～8時間へ延長することが望まれる。

10

【0010】

短時間作用性催眠薬を含む放出修飾剤がSanoﬁ-SyntheLaboに対するEP 1064937A1で開示されている。この文書は、短時間作用性催眠薬の時限二重放出剤形に関するものである。「パルス」と記載されている第1の放出は即時放出であり、第2の「パルス」は持続性の放出である。この発明は、薬剤でコーティングされ、次に任意選択にポリマーで更にコーティングされた、溶解性がpH非依存性のペレット、ビーズ、顆粒又は球状体に関するものである。しかし、これらの製剤から生じる放出プロファイルによると、その量はその全てが放出されるまで時間と共に絶えず増加する。そのような放出プロファイルの不利な点は、公知のように短時間作用性催眠薬は薬剤が不活性の代謝産物に速かに代謝されるという、初回通過代謝効果の影響を受けることである。Sanoﬁ-SyntheLaboの特許に記載されているような持続性放出プロファイルを使用することは、薬剤が比較的一定の速度で代謝されることから薬剤の生物学的利用能を減少させる可能性がある。

20

【0011】

現在の譲受人に与えられたディヴェイン他への米国特許第6,228,398B1号は、活性薬剤物質が拍動的に送達されて単回投与の後に2つ以上の異なる薬剤吸収相が存在するような医薬製剤も広く記載している。Sanoﬁ-SyntheLaboの方法と異なり、この方法は上で議論した代謝問題をもたらすような薬物の遅く、定常的な放出を避けている。しかし、ディヴェインはザレプロンとの組成物の使用を開示していない。

30

【0012】

米国特許第4,728,512号、第4,794,001号、及び第4,904,476号（文面上はアメリカンホームプロダクツ社に譲渡されている）は、単回投与により薬剤物質が3つの異なる放出を示す医薬製剤を開示している。これらの製剤は、活性薬物を含んでいる3群の球状体を含む。第1群の球状体はコーティングされておらず、経口摂取により直ちに崩壊して薬物の初回量を放出する。第2群の球状体はpH感受性塗膜でコーティングされ、第2の用量を放出する。第3群の球状体はpH非依存性塗膜でコーティングされ、第3の用量を放出する。

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

とりわけpH非依存性の塗膜の使用によりもたらされる持続的放出に伴う欠点は、ザレプロンのような短時間作用性催眠薬を、薬剤が拍動的に放出されて、薬剤の血漿中濃度が所望の期間に何度か速やかに増加する（「パルス」）ような製剤で投与することができれば、克服することができる。そのような放出プロファイルは代謝される薬剤の量を減少させる長所を有し、現在利用できる製剤に対して単回投与での持続的治療効果を可能にし、又長期投与に適することにもなる。更に、小ペレット又はミニ錠剤の形で薬剤を提供することは、現在利用できる錠剤若しくはカプセルの経口投与に耐えられない患者に容易に投薬できる長所がある。そのようなペレット又はミニ錠剤は、食事と一緒に、例えば食品の

50

上に振りかけることによって簡単に服用できる。

【0014】

本発明者は、したがって、上で議論されたこれらの化合物を含んでいる現在公知の組成物と関連する問題の1つ又は複数を克服するために、短時間作用性催眠薬を拍動的に送達する多粒子放出修飾組成物を調製し、使用方法を開発した。

【課題を解決するための手段】

【0015】

具体的には、本発明は睡眠障害の治療が必要な患者に対して下記構成要素を含む医薬組成物の有効量を投与することによってそのような治療をする方法に関する。

a) 短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含んでいる第1の構成要素 10

;

b) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約5.5以上、例えば6.0若しくはそれ以上、例えば7.0で可溶である薬剤として許容できるポリマーを最低でも1つ含む第2の構成要素; 又、任意選択に

c) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約5.5以上、例えば6.0若しくはそれ以上、例えば7.0で可溶である薬剤として許容できるポリマーを最低でも1つ含む第3の構成要素。 20

【0016】

一実施形態では、第1、第2及び任意選択の第3構成要素中の短時間作用性催眠薬はザレプロンである。

【0017】

更に下で議論されるように、前記塗膜を構成する最低でも1つのポリマーのpH依存性は、ザレプロンのような短時間作用性催眠薬の放出の制御を可能にする。

【0018】

別の態様では、本発明は、

a) 短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含んでいる第1の構成要素 30

; 及び

b) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約5.5以上、例えば6.0若しくはそれ以上、例えば7.0で可溶である薬剤として許容できるポリマーを最低でも1つ含む第2の構成要素を含む医薬組成物に関する。

【0019】

一実施形態では、第1及び第2構成要素中の短時間作用性催眠薬は、ザレプロンである。

【0020】 40

別の態様では、本発明は、

a) 短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含んでいる第1の構成要素

;

b) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約5.5以上で可溶である薬剤として許容できるポリマーを最低でも1つ含む第2の構成要素; 及び

c) 最低でも1つの粒子を含み、前記最低でも1つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも1つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも1つの塗膜はpH約6.0以上で可溶である薬剤として許容でき 50

るポリマーを最低でも 1 つ含む第 3 の構成要素を含む医薬組成物に関する。或いは、第 3 構成要素は pH 約 7.0 以上で可溶である最低でも 1 つの薬剤として許容されるポリマーを含んでいる塗膜を含んでもよい。

【0021】

一実施形態では、3 つの各構成要素中の短時間作用性催眠薬はザレプロンである。

【0022】

別の態様では、本発明は、

a) 短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含んでいる第 1 の構成要素

;

b) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 6.0 以上で可溶である薬剤として許容できるポリマーを最低でも 1 つ含む第 2 の構成要素; 及び

c) 最低でも 1 つの粒子を含み、前記最低でも 1 つの粒子はコア及び前記コア上の最低でも 1 つの塗膜を含み、前記コアは短時間作用性催眠薬又はその薬剤として許容される塩を含み、又前記最低でも 1 つの塗膜は pH 約 7.0 以上で可溶である薬剤として許容できるポリマーを最低でも 1 つ含む第 3 の構成要素を含む医薬組成物に関する。

【0023】

一実施形態では、3 つの各構成要素中の短時間作用性催眠薬はザレプロンである。

【0024】

他の実施形態では、本発明は睡眠障害の治療が必要な患者においてそのような製剤の有効量を前記患者に投与することによって睡眠障害を治療し、睡眠を誘導し、睡眠を延長する方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

本明細書で使用される用語「短時間作用性催眠薬」は、哺乳類に投与して鎮静、不安除去、筋弛緩、及び抗痙攣性の効果を誘発することができる化合物を指す。本発明によって使用される短時間作用性催眠薬としては、それには限定されないものの、ピラゾロピリミジン（例えばザレプロン）、シクロピロロン（例えばゾピクロン及びそのエナンチオマー、例えば (R) - ゾプリクロン）、ベンゾジアゼピン（例えばトリアゾラム、テマゼパム及びプロチゾラム）、フェノサイアジン（例えばアリメマジン又はその酒石酸塩）並びにイミダゾピリジン（例えばゾルピデム）などがある。

【0026】

本発明による組成物に関連して本明細書で使用される用語「ザレプロン」は、N - [3 - (3 - シアノピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェニル] - N - エチルアセトアミド又はその薬剤として許容される塩を意味する。

【0027】

本発明による組成物に関連して本明細書で使用される用語「ゾピクロン」は、6 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 7 - オキソ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル - 1 - ピペラジンカルボキシレートの意味する。

【0028】

本発明による組成物に関連して本明細書で使用される用語「トリアゾラム」は、8 - クロロ - 6 - (o - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - s - トリアゾロ - (4 , 3 -) (1 , 4) ベンゾジアゼピンを意味する。

【0029】

本発明による組成物に関連して本明細書で使用される用語「テマゼパム」は、7 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オンを意味する。

【0030】

本発明による組成物に関連して本明細書で使用される用語「プロチゾラム」は、2 - ブ

10

20

30

40

50

ロモ - 4 - (o - クロロフェニル) - 9 - メチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] - s - トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピンを意味する。

【 0 0 3 1 】

本発明による組成物に関連して本明細書で使用される用語「アリメマジン」は、N , N - ジメチル - 2 - [(フェノチアジン - 1 0 - イル) メチル] プロピルアミンヘミタルトレートを意味する。

【 0 0 3 2 】

本発明による組成物に関連して本明細書で使用される用語「ゾルピデム」は、N , N , 6 - トリメチル - 2 - p - トイル - イミダゾ (1 , 2 - a) ピリジン - 3 - アセタミド L - (+) - タルトレート (2 : 1) を意味する。

10

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される用語「多粒子」は、その大きさ、形状又は形態にかかわらず複数の個別の若しくは集合した粒子、ビーズ、ペレット、顆粒、錠剤又はその混合物を意味する。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される用語「睡眠障害」は、眠りに入ること及び眠りの継続に関連した障害、例えば慢性不眠症、不規則な睡眠 - 覚醒周期、規則的な睡眠スケジュールが維持されない交代勤務、時差ぼけ、鬱及び他の心因性疾患、並びに睡眠妨害が問題である他の医学的状态を意味する。用語「不眠症」は、患者による不適合又は非安眠の認知に関連した全ての状態を説明するために用いられる。睡眠障害は、一般の医療で見られる最も一般的な症状の 1 つである。不眠症は頻繁な病訴であり、成人母集団の 1 3 % から 4 5 % で報告されている。症状としては、夜寝入るのが困難な状態が頻繁であるか継続すること、夜間に頻繁に覚醒すること及び / 又は早朝に目覚めることなどが含まれる。不眠症自体は多くの形態を示すが、年齢、性別及び個人の精神病理学的な状態に最も密接に関係するようであり、高齢者及び女性で特に重要である。したがって、睡眠障害の治療は、それを必要とする患者の睡眠を誘発すること及び長くすることを含む。

20

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用される用語「修飾された放出」は、即時放出ではない放出を意味し、制御された放出、持続的放出及び遅延型放出を含む。

【 0 0 3 6 】

本明細書で使われるように、用語「薬剤として許容される塩」には、対象が生理学的に許容できる塩が含まれる。そのような塩は、一般的に適当な無機及び / 又は有機の酸と適当な塩基性化合物から調製される。適当な無機酸の例として、それには限定されないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸及びリン酸が含まれる。有機酸は、脂肪族、芳香族、カルボン酸、及び / 又はスルホン酸でよい。適当な有機酸としては、それには限定されないが、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、ムチン酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フランカルボン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、パモイン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ベンゼンスルホン酸 (ベシラート)、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギン酸、ガラクトロン酸、p - プロモフェニルスルホン酸、樟脳スルホン酸、炭酸、エタンスルホン酸、グルコン酸、イセチオン酸、マレインマンデル酸、シュウ酸、パントテン酸、p - トルエンスルホン酸などが含まれる。ザレプロンのそのような薬剤として許容される塩の例としては、それには限定されないが、酢酸塩、安息香酸塩、 - ヒドロキシ酪酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、ブチン - 1 , 4 - ジオアート、カブロン酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロベンゾアート、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタノエート、ヘキシン - 1 , 6 ジオアート、ヒドロキシベンゾアート、ヨウ化物、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシベンゾアート、メチルベンゾアート、リン酸一水素塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン

30

40

50

酸塩、シュウ酸塩、フェニル酪酸塩、フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、フタル酸塩、フィルアセテート、プロパンスルホン酸塩、プロピオール酸塩、プロピオン酸塩、ピロリン酸塩、ピロ硫酸塩、セバシン酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、キシレンスルホン酸塩などが含まれる。

【0037】

本明細書で使われるように、用語「薬剤として許容される賦形剤」としては、医薬製剤の他の成分に適合して治療的有効量で投与されたときに対象に有害でない化合物が含まれる。

【0038】

各構成要素に含まれる有効成分としての短時間作用性催眠薬、例えばザレプロンの比率は、所望の投与計画によって同じか異なる場合がある。例えば、2峰性製剤において、各構成要素はザレプロンなどの有効成分を、約30%から約70%の範囲で含んでもよい。3峰性製剤において、各構成要素はザレプロンなどの有効成分を約15%から約50%までの範囲で含んでもよい。有効成分は第1の構成要素中に独立して、又は第2の構成要素中の有効成分(複数可)との組合せで、治療反応を引き出すのに十分ないかなる量で存在してもよい。

10

【0039】

上記組成物のいずれかに含まれる短時間作用性催眠薬は、投与総量が約0.1mgから約100mgになるような量で存在してもよい。本発明による短時間作用性催眠薬の適当な用量の選択は個々の患者と関連する因子によって決まり、最も適当な用量は当業者に公知の知識を使って選択することができる。

20

【0040】

ザレプロンは投与総量が約5mgから約60mg、例えば約1mgから30mg、約5mgから約30mg、例えば、約5mg、約10mg、約15mg又は約20mgになるような量で上記組成物のいずれに存在してもよい。選択される用量は個々の患者と関連する因子によって決まり、最も適当な用量は当業者に公知の知識を使って選択することができる。いかなる事態であれ、ザレプロンがプラスの臨床効果を有することが望まれる期間中のザレプロンの血漿中濃度が、約10ng/mlから35ng/mlの範囲となるように用量が選択されることが望ましい。更に、溶解性がpH依存性である薬剤として許容されるポリマーでコーティングされたペレット又は錠剤を組み合わせ使用することが望まれる場合は、各ビーズに含まれるザレプロンの量及びそのようなビーズの数は、当業者が入手可能な知識によって決定することができる。

30

【0041】

ザレプロンは、Dusz a他の米国特許第4,626,538号で記載されている方法を使用して調製することができる。ザレプロンは、当業者に公知の方法によっても調製することができる。

【0042】

一実施形態では、本発明の製剤は膜制御製剤として提供される。膜を含むポリマー又は塗膜のpH依存性は、製剤の放出の制御を可能にする。本発明の膜制御製剤は、モノリシック型(例えば錠剤)でもマルチユニット型(例えばペレット)でもよい迅速放出コアを調製し、前記したようにコアを最低でも1つのポリマーを含む塗膜でコーティングすることによって作製することができる。

40

【0043】

一実施形態では、短時間作用性催眠薬は多粒子膜制御製剤で提供されてもよい。より具体的には、短時間作用性催眠薬は、平均直径が約0.4から約1.1mm、例えば約0.71mmから約0.85mmの範囲のノンパレイユ種子に塗布することによって、活性コアとして形成してもよい。短時間作用性催眠薬は、追加の賦形剤と共に又はそれ無しに不活性のコア上に塗布してもよく、又流動床コーティング機(例えばウースターコーティング)若しくはパンコーティングシステムを使って溶液又は懸濁液の状態からスプレーしてもよい。或いは、短時間作用性催眠薬をコアの上へ接着するための結合剤を使って、短時

50

間作用性催眠薬を粉末として不活性コア上に塗布してもよい。活性コアは、適当な可塑剤（以下に記載）及び必要に応じて他のいかなる加工助剤によるコアの押出しによって形成することもできる。短時間作用性催眠薬を含んでいるコアの中には、上記したように最低でも1つの薬剤として許容されるポリマーでコーティングされて膜を形成するものもあれば、コーティングされずにそのままのものもある。短時間作用性催眠薬を含んでいる未コーティングコアは、このように上述の発明組成物の第1構成要素、即ち即時放出剤形の1例である。短時間作用性催眠薬を含んでいるコーティングされたコアは、したがって発明組成物の第2及び第3の構成要素の1例であり、即ち、pH依存性塗膜は修飾された放出を可能にし、その結果即時放出構成要素及び放出修飾構成要素が本発明組成物で組み合わせられると、短時間作用性催眠薬の企図された2峰性又は3峰性の放出が達成される。

10

【0044】

他の実施形態において、短時間作用性催眠薬は多粒子膜制御剤、いわゆるミニ錠剤で提供することができ、前記薬剤は短時間作用性催眠薬及び任意選択に他の成分、例えば適当な賦形剤を含む活性コアに直接圧縮又は造粒によって成形される。この活性コアは、次に適当な膜塗膜でコーティングしてもよい。即時放出投薬ミニ錠剤は、前記のように膜塗膜でコーティングされていない。そのようなミニ錠剤は、直径が約1.5mmから約6mmの範囲である。

【0045】

薬剤を含んでいるコアに膜塗膜として塗布される最低でも1つの薬剤として許容されるポリマーは、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP 50及びHPMCP 55を含む）、ポリエチレングリコール、EUDRAGIT（商標）ポリマー及び/又はその混合物から選ぶことができる。EUDRAGIT（商標）ポリマー（Roehm Pharmaから入手可能）は、アクリレート及び/又はメタクリレートに基づく重合ラッカー物質である。有効成分及び水に僅かに浸透しpH依存性透過性を示す適当なEUDRAGIT（商標）ポリマーとしては、それには限定されないが、EUDRAGIT（商標）L及びEUDRAGIT（商標）Sが含まれる。

20

【0046】

EUDRAGIT（商標）S及びEUDRAGIT（商標）L（Roehm Pharma）などのメタクリル酸コポリマーは、本発明の放出制御剤での使用に特に適する。これらのポリマーは、胃耐性且つ腸溶性のポリマーである。そのポリマー皮膜は純水及び希酸に不溶解性である。そのようなポリマー皮膜が可溶性になる時期は、環境のpH並びにポリマーの作製に用いられたカルボン酸モノマーの含量の関数である。EUDRAGIT（商標）S及びEUDRAGIT（商標）Lは、ポリマーコーティングで個々に、又はいかなる比率の組合せでも使用することができる。ポリマーの組合せを用いることにより、ポリマー材はEUDRAGIT（商標）L及びEUDRAGIT（商標）Sがそれぞれ溶解するpHの中間のpHで溶解性を示す。

30

【0047】

EUDRAGIT（商標）Lは、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルエステルから合成されるアニオン性ポリマーであり、酸及び純水に不溶であるが中性から弱アルカリ条件で可溶性になる。EUDRAGIT（商標）Lの透過性は、pH依存性である。EUDRAGIT（商標）Lポリマーの中で本発明での使用に適するものとしては、EUDRAGIT（商標）L 100-55、EUDRAGIT（商標）L 100、EUDRAGIT（商標）L 30 D-55、及びEUDRAGIT（商標）L 12.5がある。EUDRAGIT（商標）L 100-55及びEUDRAGIT（商標）L 30 D-55を含む膜は、pH約5.5以上で浸透性が増加するようになる。EUDRAGIT（商標）L 100及びEUDRAGIT（商標）L 12.5を含む膜は、pH約6.0以上で浸透性が増加するようになる。

40

【0048】

50

EUDRAGIT (商標) S は、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルエステルから合成されるアニオン性ポリマーであり、酸及び純水に不溶であるが中性から弱アルカリ条件で可溶性になる。EUDRAGIT (商標) S の透過性は、pH 依存性である。pH 7.0 より上では、このポリマーの浸透性は高くなる。EUDRAGIT (商標) S ポリマーの中で本発明での使用に適するものとしては、EUDRAGIT (商標) S 100 及び EUDRAGIT (商標) S 12.5 がある。

【0049】

塗膜は、1つ又は複数の補助剤、例えば充填剤、可塑剤及び/又は消泡剤などを含んでもよい。代表的な充填剤としては、タルク、ヒュームドシリカ、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、カオリン、コロイダルシリカ、石膏、微粉化シリカ及び三ケイ酸マグネシウムがある。一般的に使われる充填剤の量は約2重量%から約300重量%の間であり、ポリマーの総乾燥重量に基づく約20から約100%まで変動する。一実施形態では、タルクが充填剤である。

10

【0050】

コーティング膜及び機能性塗膜も同様に、ポリマーの加工を改善する材料も含むことができる。そのような材料は、通常、可塑剤と呼ばれ、例としてはアジパート、アゼラート、ベンゾアート、クエン酸エステル、イソエブケート (isoeubcate)、フタラート、セバケート、ステアラート及びグリコールなどがある。代表的な可塑剤としては、アセチル化モノグリセリド、ブチルフタリルブチルグリコレート、酒石酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチル、エチルフタリルエチルグリコレート、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸トリアセチン、トリアセチン、トリプロピノイン (tripropinoin)、ジアセチン、ジブチルフタレート、アセチルモノグリセリド、ポリエチレングリコール、ひまし油、トリエチルシトレート、多価アルコール、酢酸エステル、グリセロールトリアセタート、アセチルクエン酸トリエチル、ジベンジルフタレート、ジヘキシルフタレート、フタル酸ブチルオクチル、フタル酸ジイソノニル、フタル酸ブチルオクチル、アゼライン酸ジオクチル、エポキシド化タレート (tallete)、トリイソオクチルトリメリテート、ジエチルヘキシルフタレート、ジ-n-オクチルフタレート、ジ-i-オクチルフタレート、ジ-i-デシルフタレート、ジ-n-ウンデシルフタレート、ジ-n-トリデシルフタレート、トリ-2-エチルヘキシルトリメリテート、ジ-2-エチルヘキシルアジパート、ジ-2-エチルヘキシルセバケート、ジ-2-エチルヘキシルアゼラート、セバシン酸ジブチル、グリセリルモノカプリレート及びグリセリルモノカプレートなどがある。一実施形態では、可塑剤はセバシン酸ジブチルである。ポリマー材で使われる可塑剤の量は一般的に乾燥ポリマー重量換算で約10%から約50%の間であり、例えば約10、20、30、40、又は50%である。

20

30

【0051】

シメチコンなどの消泡剤も含むことができる。一般的に使われる消泡剤の量は、最終製剤の約0%から約0.5%である。

【0052】

膜制御製剤で使われるポリマーの量は、一般的には所望の薬物送達特性、例えば送達される薬剤の量、薬物送達の速度及び位置、薬物放出の遅延時間並びに製剤中の多粒子の大きさなどを達成するように調整される。塗布されるポリマーの量は、一般的に約2%から約50%のコア重量増になる。一実施形態では、ポリマー材による重量増は約3%から約30%の間である。

40

【0053】

コポリマー、充填剤、可塑剤及び任意選択の賦形剤及び加工助剤を含むコーティング材の固体構成要素を全て組み合わせると、一般的に約3%から約60%のコア重量の増加となる。一実施形態では、重量増加は約3%から約45%である。

【0054】

コーティング材は公知のいかなる方法、例えば流動床コーティング機 (例えばウースタ

50

ーコーティング)又はパンコーティングシステムを使ったスプレーによって塗布することができる。コーティングされたコアは、一般的にポリマー材の塗布後に乾燥又は硬化される。硬化とは、安定した放出速度を提供するのに十分な時間、多粒子が管理温度下に保たれることを意味する。硬化は、例えばオープン又は流動床乾燥機で行うことができる。硬化は、室温より上のいかなる温度でも実行することができる。

【0055】

シーラント又はバリアもポリマー塗膜に塗布することができる。シーラント又はバリア層は、ポリマー材を塗布する前にコアに塗布してもよい。シーラント又はバリア層は、短時間作用性催眠薬の放出の修飾を目的としない。適当なシーラント又はバリアは、例えば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、ヒドロキシプロピルエチルセルロース及びキサンタンガムなどの浸透性又は可溶性の剤である。

10

【0056】

シーラント又はバリア層の加工性を改善するために、他の剤を加えることができる。そのような剤としては、タルク、コロイダルシリカ、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、微粉化シリカ、ヒュームドシリカ、グリセロールモノステアレート、三ケイ酸マグネシウム及びステアリン酸マグネシウム又はその混合物がある。シーラント又はバリア層は公知のいかなる手段、例えば流動床コーティング機(例えばウースターコーティング)又はパンコーティングシステムを使って、溶液(例えば水溶液)又は懸濁液から塗布することができる。適当なシーラント又はバリアとしては、例えばOPADRY WHITE Y-1-7000及びOPADRY OY/B/28920 WHITEがあり、それぞれColorcon Limited、イングランド、から入手可能である。

20

【0057】

一実施形態では、合計20mgの投薬量のザレプロンを含み第1及び第2ペレットの混合物として投与される、いわゆる2峰性製剤が提供される。第1のペレットは、ザレプロン10mgのコアを含み、更に任意選択にノンパレイユ種子上に適当な添加物又は賦形剤を含んでもよい。第2のペレットは、ノンパレイユ種子上のザレプロン10mgのコアを含み、更に任意選択に適当な添加物又は賦形剤を、更にEUDRAGIT Lの塗膜を含んでもよい。そのような製剤は、前記第1及び第2のペレットを含むカプセルの形で経口投与することができる。そのような製剤で投与される第1及び第2のペレットの割合は、必要以上の実験なしに当業者は決定することができる。そのような製剤において、EUDRAGIT Lの塗膜の重量は、塗膜なしの薬剤含有コアに対して約1%から約50%の範囲、又は約1%から約30%の範囲、又は約1%から約20%の範囲、又は約2%から約10%の範囲、又は約5%であってよい。各塗膜の所望の重さは、所望の放出プロファイル及び薬物動態学的プロファイルによって決まり、必要以上の実験なしに当業者は決定することができる。

30

【0058】

他の実施形態では、合計20mgの投薬量のザレプロンを含み第1及び第2のミニ錠剤の混合物として投与される、2峰性製剤が提供される。第1のミニ錠剤はザレプロン10mgのコアを含み、更に任意選択にいかなる適当な添加物又は賦形剤を含んでもよく、前記ミニ錠剤はザレプロンと他の任意選択の成分の直接圧縮又は造粒により作られる。第2のミニ錠剤はザレプロン10mgのコアを含み、更に任意選択にいかなる適当な添加物又は賦形剤を、更にEUDRAGIT Lの塗膜を含んでもよい。そのような製剤は、前記第1及び第2のミニ錠剤を含むカプセルの形で経口投与することができる。そのような製剤で投与される第1及び第2のミニ錠剤の割合は、必要以上の実験なしで当業者は決定することができる。そのような製剤において、EUDRAGIT L塗膜の重量は、塗膜なしの薬剤含有コアに対して約1%から約50%の範囲、又は約1%から約30%の範囲、又は約1%から約20%の範囲、又は約2%から約20%の範囲であってよい。各塗膜の所望の重さは、所望の放出プロファイル及び薬物動態学的プロファイルによって決まり、必要以上の実験なしに当業者は決定することができる。

40

【0059】

50

他の実施形態では、合計 20 mg の投薬量のザレプロンを含み第 1、第 2 及び第 3 ペレットの混合物として投与される、いわゆる 3 峰性製剤が提供される。第 1 のペレットは、ザレプロン 6 . 7 mg のコアを含み、更に任意選択にノンパレイユ種子上に適当な添加物又は賦形剤を含んでもよい。第 2 のペレットは、ノンパレイユ種子上のザレプロン 6 . 7 mg のコアを含み、更に任意選択に適当な添加物又は賦形剤を、更に E U D R A G I T L の塗膜を含んでもよい。第 3 のペレットは、ノンパレイユ種子上のザレプロン 6 . 7 mg のコアを含み、更に任意選択に適当な添加物又は賦形剤を、更に E U D R A G I T S の塗膜を含んでもよい。そのような製剤は、前記第 1、第 2 及び第 3 のペレットを含むカプセルの形で経口投与することができる。そのような製剤で投与される第 1、第 2 及び第 3 のペレットの割合は、必要以上の実験なしで当業者は決定することができる。そのような製剤において、E U D R A G I T L 及び E u d r a g i t S の塗膜の重量は、塗膜なしの薬剤含有コアに対してそれぞれ独立に約 1 % から約 50 % の範囲、又は約 1 % から約 30 % の範囲、又は約 1 % から約 20 % の範囲、又は約 2 % から約 10 % の範囲、又は約 4 % から約 5 % であってよい。各塗膜の所望の重さは、所望の放出プロファイル及び薬物動態学的プロファイルによって決まり、必要以上の実験なしに当業者は決定することができる。

10

【0060】

他の実施形態では、合計 20 mg の投薬量のザレプロンを含み第 1、第 2 及び第 3 のミニ錠剤の混合物として投与される、3 峰性製剤が提供される。第 1 のミニ錠剤はザレプロン 6 . 7 mg のコアを含み、更に任意選択にいかなる適当な添加物又は賦形剤を含んでもよく、前記ミニ錠剤はザレプロンと他の任意選択の成分の直接圧縮又は造粒により作られる。第 2 のミニ錠剤はザレプロン 6 . 7 mg のコアを含み、更に任意選択に適当な添加物又は賦形剤を、更に E U D R A G I T L の塗膜を含んでもよい。第 3 のミニ錠剤はザレプロン 6 . 7 mg のコアを含み、更に任意選択に適当な添加物又は賦形剤を、更に E U D R A G I T S の塗膜を含んでもよい。そのような製剤は、前記第 1、第 2 及び第 3 のミニ錠剤を含むカプセルの形で経口投与することができる。そのような製剤で投与される第 1、第 2 及び第 3 のミニ錠剤の割合は、必要以上の実験なしで当業者は決定することができる。そのような製剤において、E U D R A G I T L 及び E u d r a g i t S の塗膜の重量は、塗膜なしの薬剤含有コアに対して約 1 % から約 50 % の範囲、又は約 1 % から約 30 % の範囲、又は約 2 % から約 20 % の範囲であってよい。各塗膜の所望の重さは、所望の放出プロファイル及び薬物動態学的プロファイルによって決まり、必要以上の実験なしに当業者は決定することができる。

20

30

【0061】

本明細書で記載されている医薬組成物及び剤型のいずれも、ザレプロン以外の 1 つ又は複数の医薬活性化合物を更に含んでもよい。そのような化合物は、ザレプロンで治療、予防及び / 又は管理されているのと同じ病態、或いは異なる病態を治療、予防及び / 又は管理するために含まれてもよい。そのような目的に適する化合物としては、それには限定されないが、ゾピクロン、トリアゾラム、テマゼパム、プロチゾラム、アリメマジン及びゾルピデムが含まれる。当業者は、ザレプロンを含む組成物に追加の有効成分を取り込むための手法の例に精通している。或いは、そのような追加の医薬化合物を別の製剤で用意し、対象に本発明によるザレプロン組成物と同時に投与してもよい。そのような別の製剤は、本発明のザレプロン組成物の投与の前後、又は同時に投与してもよい。

40

【0062】

以下の実施例は例示が目的であり、上の開示を限定することが目的ではない。

【実施例 1】

【0063】

ザレプロン含有即時放出ビーズ

1350 g のノンパレイユ種子 (0 . 71 ~ 0 . 85 mm) を、以下の組成の懸濁液でコーティングした。

【表 1】

ザレプロン（微粉化）	20.0%	122.34 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3cps	7.4%	45.27 g
ポリソルベート 80	0.2%	1.22 g
コロイド性二酸化ケイ素	1.7%	10.40 g
水 USP	70.7%	432.47 g

10

コーティングは、Uniglatt流動床プロセッサ（Glatt Protech、レスター、イングランド）内でウスター塗布により行った。ビーズの溶解は、USP I（40メッシュ）を使って100rpmの撹拌速度で測定した。溶解溶媒は、 37 ± 0.5 の0.01M HClが500mLであった。溶解したザレプロンの量は、UV分光測光により232nmで測定した。図1に溶解曲線を示す。

【実施例 2】

【0064】

ザレプロン含有即時放出ビーズ

1250gのノンパレイユ種子（0.71～0.85mm）を、以下の組成の懸濁液でコーティングした。 20

【表 2】

ザレプロン（微粉化）	20.0%	182.00 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3cps	7.4%	67.34 g
ポリソルベート 80	0.2%	1.82 g
コロイド性二酸化ケイ素	1.7%	15.47g
水 USP	70.7%	643.37 g

30

コーティングは、Uniglatt流動床プロセッサ（Glatt Protech、レスター、イングランド）内でウスター塗布により行った。ビーズの溶解は、USP I（40メッシュ）を使って100rpmの撹拌速度で測定した。溶解溶媒は、 37 ± 0.5 の0.01M HClが900mLであった。溶解したザレプロンの量は、UV分光測光により232nmで測定した。図1に溶解曲線を示す。

【実施例 3】

【0065】

被覆ビーズ

実施例 1 からのザレプロン即時放出ビーズ1000gを、以下の組成のポリマー懸濁液でコーティングした。 40

【表 3】

メタクリル酸コポリマー B 型 *	50.00%	320.0 g
ジブチルセベケート	1.25%	8.0 g
殺菌タルク	2.50%	16.0 g
イソプロピルアルコール	43.25%	276.8 g
水 USP	3.00%	19.2 g

*Eudragit S 12.5

10

コーティングは、G l a t t G P C G 3 (G l a t t P r o t e c h、レスター、イングランド) 内でウースター法により行った。ビーズの溶解は、U S P I (4 0 メッシュ) を使って 1 0 0 r p m の攪拌速度で測定した。溶解試験は、 37 ± 0.5 の 0.01 M H C l 溶液 5 0 0 m l 中で 2 時間行った。ビーズは次に 5 0 0 m l の p H 7.2 リン酸緩衝液へ移し、溶解試験を更に 4 時間継続した。溶解したザレプロンの量は、U V 分光測光により 2 3 2 n m で測定した。図 2 に溶解曲線を示す。

【実施例 4】

【0066】

20

被覆ビーズ

実施例 1 からのザレプロン即時放出ビーズ 1 0 0 0 g を、以下の組成のポリマー懸濁液でコーティングした。

【表 4】

メタクリル酸コポリマー C 型 *	53.0%	166.4 g
トリエチルシトレート	1.6%	5.0 g
殺菌タルク	3.2%	10.0 g
水 USP	42.2%	132.5 g

* Eudragit L 30D 55

30

コーティングは、U n i g l a t t (G l a t t P r o t e c h、レスター、イングランド) 内でウースター法により行った。ビーズの溶解は、実施例 3 で記載したように測定した。図 2 に溶解曲線を示す。

【実施例 5】

【0067】

40

被覆ビーズ

実施例 2 からのザレプロン即時放出ビーズ 1 0 0 0 g を、以下の組成のポリマー懸濁液でコーティングした。

【表 5】

メタクリル酸コポリマー C 型 *	53.0%	166.4 g
トリエチルシトレート	1.6%	5.0 g
殺菌タルク	3.2%	10.0 g
水 USP	42.2%	132.5 g

* Eudragit L 30D 55

10

コーティングは、Uniglatt流動床プロセッサ (Glatte Protech、レスター、イングランド) 内でウスター法により行った。ビーズの溶解は、USP I (40メッシュ) を使って100rpmの撹拌速度で測定した。溶解試験は、 37 ± 0.5 の0.01M HCl溶液900mL中で2時間行った。ビーズは次に900mLのpH 7.2リン酸緩衝液へ移し、溶解試験を更に4時間継続した。溶解したザレプロンの量は、UV分光測光により232nmで測定した。図2に溶解曲線を示す。

【実施例 6】

【0068】

持続型カプセル

20

実施例1からの即時放出ビーズ85mg、実施例4からの被覆ビーズ95mg、及び実施例3からの被覆ビーズ91mgを含むカプセルを、ボッシュカプセル化装置 (Robert Bosch GmbH、Waiblingen、ドイツ) を使って調製する。ザレプロンの合計用量は20mgである。カプセルの溶解は実施例5の条件下でシミュレーションした。図3に溶解シミュレーション曲線を示す。

【実施例 7】

【0069】

持続型カプセル

実施例2からの即時放出ビーズ83mg及び実施例5からの被覆ビーズ91mgを含むカプセルを、ボッシュカプセル化装置 (Robert Bosch GmbH、Waiblingen、ドイツ) を使って作製した。ザレプロンの合計用量は20mgであった。カプセルの溶解は実施例5の条件下でシミュレーションした。図3に溶解シミュレーション曲線を示す。

30

【実施例 8】

【0070】

即時放出顆粒

即時放出顆粒は、Glatte GPCG3 (Glatte Protech、レスター、イングランド) 内でトップスプレー造粒法により調製した。ポリビニルピロリドン (Kollidon K30) 及びラウリル硫酸ナトリウムを含む水性懸濁液を、ザレプロン、ナトリウムデンプングリコール酸塩 (ExploTab) 及び微結晶性セルロース (Avicel PH101) の混合物に塗布した。この顆粒の組成は、次の通りである：

40

【表 6】

ザレプロン（微粉化）	9.71%	194.2 g
微結晶性セルロース	77.70%	1554.0 g
ナトリウムデンプングリコール酸塩	3.88%	77.6 g
ポリビニルピロリドン	7.46%	149.2 g
ラウリル硫酸ナトリウム	1.26%	25.2 g

10

【実施例 9】

【0071】

即時放出顆粒

即時放出顆粒は、G l a t t G P C G 3（G l a t t P r o t e c h、レスター、イングランド）内でトップスプレー造粒法により調製した。ポリビニルピロリドン（K o l l i d o n K 3 0）及びラウリル硫酸ナトリウムを含む水性懸濁液を、ザレプロン、ナトリウムデンプングリコール酸塩（E x p l o t a b）及び微結晶性セルロース（A v i c e l P H 1 0 1）の混合物に塗布した。この顆粒の組成は、次の通りである。

【表 7】

20

ザレプロン（微粉化）	15.14%	302.8 g
微結晶性セルロース	74.93%	1498.5 g
ナトリウムデンプングリコール酸塩	4.04%	80.8 g
ポリビニルピロリドン	5.03%	100.6g
ラウリル硫酸ナトリウム	0.84%	16.8 g

【実施例 10】

【0072】

即時放出錠剤

即時放出錠剤は、実施例 8 からの即時放出顆粒とナトリウムデンプングリコール酸塩、コロイド性二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムとを V c o n e P h a r m a t e c h ブレンダー（P h a r m a t e c h L t d .、ワーウィックス、イングランド）内で混合することによって調製した。錠剤は、10 ステーション P i c c o l a 打錠機（R i v a S . A .、ブエノスアイレス、アルゼンチン）を使って圧縮成形した。この錠剤の組成は、次の通りである。

【表 8】

40

ザレプロン（微粉化）	9.13%	6.67 mg
微結晶性セルロース	73.04%	53.36 mg
ナトリウムデンプングリコール酸塩	7.65%	5.59 mg
ポリビニルピロリドン	7.01%	5.12 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	1.18%	0.86 mg
コロイド性二酸化ケイ素	1.00%	0.73 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.00%	0.73 mg

50

錠剤の溶解は実施例 1 のように測定した。図 4 に溶解曲線を示す。

【実施例 11】

【0073】

即時放出錠剤

即時放出錠剤は、実施例 9 からの即時放出顆粒とナトリウムデンプングリコール酸塩、コロイド性二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムとを V c o n e P h a r m a t e c h プレンダー (P h a r m a t e c h L t d . 、ワーウィックス、イングランド) 内で混合することによって調製した。錠剤は、10ステーション P i c c o l a 打錠機 (R i v a S . A . 、プエノスアイレス、アルゼンチン) を使って圧縮成形した。この錠剤の組成は、次の通りである。

10

【表 9】

ザレプロン (微粉化)	14.24%	10.00 mg
微結晶性セルロース	70.43%	49.46 mg
ナトリウムデンプングリコール酸塩	7.80%	5.48 mg
ポリビニルピロリドン	4.73%	3.32 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.79%	0.55 mg
コロイド性二酸化ケイ素	1.00%	0.70 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.00%	0.70 mg

20

錠剤の溶解は実施例 2 のように測定した。図 4 に溶解曲線を示す。

【実施例 12】

【0074】

被覆錠剤

実施例 10 からの即時放出錠剤 600 g を、V e c t o r L C D S - 3 コーティング機内で以下の組成のポリマー懸濁液でコーティングした。

30

【表 10】

メタクリル酸コポリマー B 型 *	50.00%	192.00 g
ジブチルセベケート	1.25%	4.80 g
殺菌タルク	2.50%	9.60 g
イソプロピルアルコール	43.25%	166.08 g
水 USP	3.00%	11.52 g

40

* Eudragit S 12.5

錠剤の溶解は実施例 3 のように測定した。図 5 に溶解曲線を示す。

【実施例 13】

【0075】

被覆錠剤

実施例 10 からの即時放出錠剤 600 g を、V e c t o r L C D S - 3 コーティング機 (V e c t o r C o r p o r a t i o n 、M a r i o n 、アイオワ州、米国) 内で以

50

下の組成のポリマー懸濁液でコーティングする。

【表 1 1】

メタクリル酸コポリマー A 型 *	50.00%	288.00 g
ジブチルセベケート	1.25%	7.20 g
殺菌タルク	2.50%	14.40 g
イソプロピルアルコール	43.25%	249.12 g
水 USP	3.00%	17.28 g

10

* Eudragit L 12.5

錠剤の溶解は実施例 3 の条件下でシミュレーションされる。図 5 に溶解シミュレーション曲線を示す。

【実施例 1 4】

【0 0 7 6】

被覆錠剤

実施例 11 からの即時放出錠剤 600 g を、Vector LCD S - 3 コーティング機 (Vector Corporation、Marion、アイオワ州、米国) 内で以下の組成のポリマー懸濁液でコーティングする。

20

【表 1 2】

メタクリル酸コポリマー A 型 *	50.00%	288.00 g
ジブチルセベケート	1.25%	7.20 g
殺菌タルク	2.50%	14.40 g
イソプロピルアルコール	43.25%	249.12 g
水 USP	3.00%	17.28 g

30

* Eudragit L 12.5

錠剤の溶解は実施例 5 の条件下でシミュレーションされる。図 5 に溶解シミュレーション曲線を示す。

【実施例 1 5】

【0 0 7 7】

持続型カプセル

実施例 10 からの 1 つの即時放出錠剤、実施例 12 からの 1 つの被覆錠剤及び実施例 13 からの 1 つの被覆錠剤を含むカプセルを手作業で調製する。1 カプセルにつき、ザレプロンの合計用量は 20 mg である。カプセルの溶解は実施例 5 の条件下でシミュレーションされる。図 6 に溶解シミュレーション曲線を示す。

40

【実施例 1 6】

【0 0 7 8】

持続型カプセル

実施例 11 からの 1 つの即時放出錠剤及び実施例 14 からの 1 つの被覆錠剤を含むカプセルを手作業で調製する。1 カプセルにつき、ザレプロンの合計用量は 20 mg である。カプセルの溶解は実施例 5 の条件下でシミュレーションされる。図 6 に溶解シミュレーション

50

ヨシ曲線を示す。

【実施例 17】

【0079】

患者への持続型カプセルの投与

実施例 6 のように調製した持続型カプセルを、非高齢患者に対して就寝前に投与する。睡眠開始までの時間は、約 20 分から約 30 分の範囲である。中断されない睡眠持続時間は、約 6 時間から約 8 時間の範囲である。

【実施例 18】

【0080】

患者への持続型カプセルの投与

実施例 15 のように調製した持続型カプセルを、非高齢患者に対して就寝前に投与する。睡眠開始までの時間は、約 20 分から約 30 分の範囲である。中断されない睡眠持続時間は、約 6 時間から約 8 時間の範囲である。

【0081】

本明細書で開示されている本発明の明細及び実施を考慮すると、本発明の他の実施形態は当業者にとっては明らかなものになる。明細及び実施例は単に例示が目的であり、本発明の真の範囲及び精神は請求項によって示される。

【図面の簡単な説明】

【0082】

【図 1】実施例 1 及び 2 で調製されたビーズの 0.01 N 塩酸溶液中の溶解プロフィールを示す図である。 20

【図 2】実施例 3、4 及び 5 で調製されたビーズを 0.01 N 塩酸溶液中で 2 時間、pH 7.2 リン酸緩衝中で更に 4 時間測定した溶解プロフィールを示す図である。

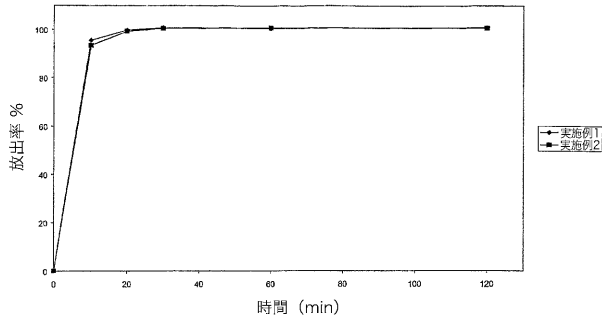
【図 3】実施例 6 及び 7 で調製されたカプセルを 0.01 N 塩酸溶液中で 2 時間、pH 7.2 リン酸緩衝中で更に 4 時間測定した溶解プロフィールを示す図である。

【図 4】実施例 10 及び 11 で調製された錠剤を 0.01 N 塩酸溶液中で測定した溶解プロフィールを示す図である。

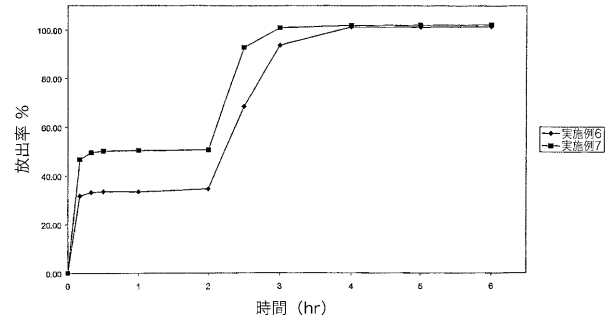
【図 5】実施例 12、13 及び 14 で調製された錠剤を 0.01 N 塩酸溶液中で 2 時間、pH 7.2 リン酸緩衝中で更に 4 時間測定した溶解プロフィールを示す図である。

【図 6】実施例 15 及び 16 で調製されたカプセルを 0.01 N 塩酸溶液中で 2 時間、pH 7.2 リン酸緩衝中で更に 4 時間測定した溶解プロフィールを示す図である。 30

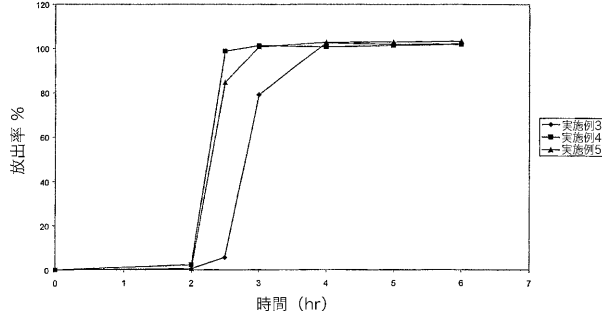
【図 1】



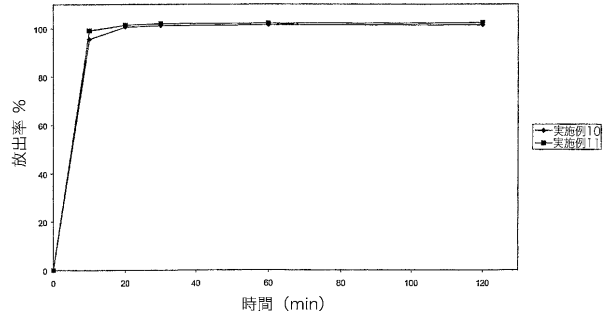
【図 3】



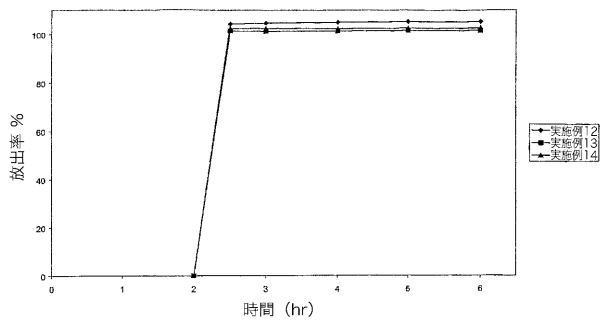
【図 2】



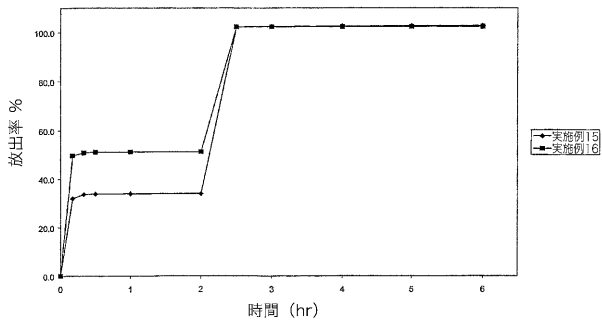
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 03/35046
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/52 A61K9/22 A61K31/519 A61P25/20		
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) IPC 7 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, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 13895 A (THIELE W JAY ; CAMPBELL D BRUCE (US); NEUROCRINE BIOSCIENCES INC (U) 1 March 2001 (2001-03-01) examples 12,22,23 page 27, paragraph 3 claims 1,25	1-37
X	EP 1 005 863 A (SYNTHELABO) 7 June 2000 (2000-06-07) examples 1-3 claims 1,9,10,21	1-5, 12-15, 23-27
A	EP 0 908 177 A (GOLD OSCAR) 14 April 1999 (1999-04-14) the whole document	1-37
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 March 2004		Date of mailing of the international search report 30/03/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hedegaard, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/35046

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 4 728 512 A (BACHAND LIZBETH A ET AL) 1 March 1988 (1988-03-01) cited in the application the whole document ---	1-37
A	WO 00 25752 A (FANNING NIALL M M ;DEVANE JOHN G (IE); ELAN CORP PLC (IE); STARK P) 11 May 2000 (2000-05-11) the whole document -----	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/35046

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT – Method for treatment of the human or animal body by therapy. Although claims 23–37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark or Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No
PCT/US 03/35046

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0113895	A	01-03-2001	AT 241968 T	15-06-2003
			AU 7335500 A	19-03-2001
			DE 60003194 D1	10-07-2003
			DK 1206248 T3	29-09-2003
			EP 1206248 A2	22-05-2002
			EP 1352647 A1	15-10-2003
			JP 2003507413 T	25-02-2003
			PT 1206248 T	28-11-2003
			WO 0113895 A2	01-03-2001
EP 1005863	A	07-06-2000	EP 1005863 A1	07-06-2000
			AU 2539900 A	26-06-2000
			BR 9915939 A	11-09-2001
			CA 2391983 A1	15-06-2000
			CN 1334729 T	06-02-2002
			CZ 20011969 A3	12-09-2001
			WO 0033835 A1	15-06-2000
			EP 1135125 A1	26-09-2001
			HU 0201915 A2	28-10-2002
			JP 2002531499 T	24-09-2002
			NO 20012668 A	06-08-2001
			NZ 511750 A	31-10-2003
			PL 348782 A1	17-06-2002
			SK 7612001 A3	03-12-2001
			TR 200101588 T2	22-10-2001
			US 6514531 B1	04-02-2003
			ZA 200104169 A	22-05-2002
EP 0908177	A	14-04-1999	BR 9802915 A	11-01-2000
			EP 0908177 A1	14-04-1999
US 4728512	A	01-03-1988	AT 66369 T	15-09-1991
			CA 1264296 A1	09-01-1990
			DE 3680943 D1	26-09-1991
			EP 0202051 A2	20-11-1986
			HU 41631 A2	28-05-1987
			IE 59200 B1	26-01-1994
			JP 2005496 C	11-01-1996
			JP 7035328 B	19-04-1995
			JP 61257917 A	15-11-1986
			US 4794001 A	27-12-1988
WO 0025752	A	11-05-2000	US 4904476 A	27-02-1990
			AU 1335000 A	22-05-2000
			BR 9914977 A	11-12-2001
			CA 2348871 A1	11-05-2000
			CN 1403076 A	19-03-2003
			CN 1335768 T	13-02-2002
			CZ 20011539 A3	12-12-2001
			EP 1126826 A1	29-08-2001
			HU 0104039 A2	28-03-2002
			ID 29852 A	18-10-2001
			JP 2002528485 T	03-09-2002
			NO 20012139 A	27-06-2001
			NZ 511442 A	28-02-2003
			PL 348633 A1	03-06-2002
			SK 5992001 A3	03-12-2001
			TR 200101216 T2	21-08-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/35046

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0025752 A		WO 0025752 A1	11-05-2000
		US 2003129237 A1	10-07-2003
		US 2003170304 A1	11-09-2003
		US 6228398 B1	08-05-2001
		US 2002054907 A1	09-05-2002

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 K 31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 2 3 L 1/30 (2006.01)	A 2 3 L 1/30	Z

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 コッド、ジャネット
アイルランド国、コ ウェストミーズ、アスローン、 ブライオリー パーク 3 0
- (72) 発明者 ウィルソン、アリソン
アイルランド国、コ ウェストミーズ、アスローン、 モンクスランド、オールド ギャルウェイ
ロード、 クライン ブロック 1
- (72) 発明者 クランシー、モーリス
アイルランド国、コ キルデア、セルブリッジ、 アベイファーム、アベイコート 1 1
- (72) 発明者 オーハンロン、メラニー
アイルランド国、コ オファリー、タラモア、 チャールヴィル ビュー

F ターム(参考) 4B018 MD18 ME14

4C076 AA31 AA36 AA53 BB01 CC01 DD09 DD21 EE11 EE31 EE32
FF31
4C086 AA01 AA02 BC89 CB05 CB06 CB11 CB13 MA02 MA05 MA35
MA37 MA41 MA52 NA12 ZA05