

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5954889号  
(P5954889)

(45) 発行日 平成28年7月20日(2016.7.20)

(24) 登録日 平成28年6月24日(2016.6.24)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K 31/4015 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4015
<b>A 6 1 K 9/56 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/56
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38
<b>A 6 1 P 25/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/08

請求項の数 10 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2011-543762 (P2011-543762)	(73) 特許権者	507073918
(86) (22) 出願日	平成21年11月17日(2009.11.17)		ユセベ ファルマ ソシエテ アノニム
(65) 公表番号	特表2012-509356 (P2012-509356A)		ベルギー国、ペー ー 1 0 7 0 ブリュ
(43) 公表日	平成24年4月19日(2012.4.19)		ッセル、アレー ド ラ ルシェルシュ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/065270		6 0
(87) 国際公開番号	W02010/057869	(74) 代理人	110000855
(87) 国際公開日	平成22年5月27日(2010.5.27)		特許業務法人浅村特許事務所
審査請求日	平成24年5月31日(2012.5.31)	(72) 発明者	ファナラ、ドメニコ
審判番号	不服2015-5869 (P2015-5869/J1)		ベルギー国、ブリュッセル、アレー ド
審判請求日	平成27年3月31日(2015.3.31)		ラ ルシェルシュ、6 0、ユセベ ファル
(31) 優先権主張番号	08105817.4		マ、ソシエテ アノニム 気付
(32) 優先日	平成20年11月18日(2008.11.18)	(72) 発明者	エークマン、フレデリック
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ベルギー国、ブリュッセル、アレー ド
(31) 優先権主張番号	09100311.1		ラ ルシェルシュ、6 0、ユセベ ファル
(32) 優先日	平成21年6月2日(2009.6.2)		マ、ソシエテ アノニム 気付
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-オキソ-1-ピロリジン誘導体を含む持続放出製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分を含んでおり、放出制御層で被覆されている粒状物を含む持続放出型医薬組成物であって、前記活性成分がブリバラセタム又はセトラセタムであり、前記放出制御層がアンモニオアルキルメタクリレートエチルアクリレートコポリマー、若しくはエチルアクリレートメチルメタクリレートコポリマー、若しくはエチルセルロース、若しくは32%～44%の範囲に含まれるレベルのアセチル基を有するセルロースアセテート、又はそれらの混合物である少なくとも1種のポリマーを含み、かつ前記放出制御層の重量百分率が、前記医薬組成物の重量を基準として、2.0%～50%の範囲に含まれ、緩衝化水性媒体へのインビトロ溶出(USP<711>装置no.2)において、活性成分の放出が、1時間の溶出後に40%以下、4時間の溶出後に25%～80%、16時間の溶出後に80%以上である、上記持続放出型医薬組成物。

【請求項 2】

前記活性成分がブリバラセタムである、請求項1に記載の持続放出型医薬組成物。

【請求項 3】

前記放出制御層の重量百分率が、該医薬組成物の重量を基準として、5.0%～40%の範囲に含まれる、請求項1又は2に記載の持続放出型医薬組成物。

【請求項 4】

前記放出制御ポリマーが、75000～200,000daの範囲に含まれる平均分子量を有し、6%～14%の範囲に含まれるレベルのアンモニオアルキルメタクリレート部

10

20

分を有するアンモニオアルキルメタクリレートとエチルアクリレートとのコポリマー；又は2つのモノマーのモル比が2：1であり、500000～1000000の範囲に含まれる平均分子量を有するエチルアクリレートとメチルメタクリレートのコポリマーから選択される、請求項3に記載の持続放出型医薬組成物。

【請求項5】

前記放出制御層が、共結合剤、接着防止剤、消泡剤、矯味矯臭剤、色素、可塑剤のような加工助剤、乳化剤又は安定剤などの少なくとも1種の賦形剤を含む、請求項1に記載の持続放出型医薬組成物。

【請求項6】

前記粒状物が、前記活性成分及び少なくとも1種の賦形剤を含む活性コアである、請求項1から5までのいずれか一項に記載の持続放出型医薬組成物。

10

【請求項7】

前記活性コアが0.5～1.0の範囲に含まれる真球度を有し、前記活性コアの平均粒径が75～1400μmである、請求項6に記載の持続放出型医薬組成物。

【請求項8】

前記粒状物が中間層で被覆されている、請求項1から7までのいずれか一項に記載の持続放出型医薬組成物。

【請求項9】

前記放出制御層で被覆されている前記粒状物が最終層で更に被覆されている、請求項1から8までのいずれか一項に記載の持続放出型医薬組成物。

20

【請求項10】

外部層が加えられている、請求項1から9までのいずれか一項に記載の持続放出型医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン誘導体の経口医薬組成物並びにその製造方法及び治療的使用に関する。

【背景技術】

30

【0002】

公開番号WO01/62726の国際特許出願は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン誘導体及びそれらの製造方法を開示している。この出願は特に、ブリバラセタム(brivaracetam)の国際一般名で知られている化合物、(2S) - 2 - [(4R) - 2 - オキソ - 4 - プロピル - ピロリジン - 1 - イル]ブタンアミドを開示している。

【0003】

公開番号WO2005/121082の国際特許出願は、2 - オキソ - 1 - ピロリジン誘導体の製造方法を記載し、特に、セレトラセタム(selétracetam)の国際一般名で知られている、(2S) - 2 - [(4S) - 4 - (2,2 - ジフルオロビニル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル]ブタンアミドの製造方法を開示している。

40

【0004】

したがって、2 - オキソ - 1 - ピロリジン誘導体は、医薬業界において特に有用である。

【0005】

ブリバラセタムは、てんかんの治療に有効である。臨床試験により、続発性全汎化の有無にかかわらず、難治性部分発作起始を有する成人患者の補助療法におけるブリバラセタム(5、20及び50mg/日)の有効性及び安全性が評価された。ブリバラセタムは、帯状疱疹後神経痛の患者の治療にも有効である。

【0006】

セレトラセタムは、てんかんの治療に有効である。てんかんにセレトラセタムを用いる

50

2つの研究が行われ、3種までの抗てんかん薬を併用投与中の成人の高難治性患者の部分発作起始の補助療法におけるセレトラセタムの有効性及び安全性が評価された。

【0007】

一部の患者では、持続放出製剤の投与が特に望ましいであろう。持続放出製剤は、血漿中 $C_{max}$ と $C_{min}$ の差を小さくすることによって副作用を低減するために有利に使用できるであろう。更に、持続放出製剤は、投与回数を減らすことができるので、患者のコンプライアンスを改善する。

【0008】

同じ製剤を、活性成分の種々の用量に容易に対応させることができれば、これもまた望ましいであろう。

【0009】

更に、摂取の容易な製剤は、小児患者への投与、また、一部の高齢患者への投与に特に望ましいであろう。

【0010】

1日1回の持続放出製剤は、特に望ましいであろう。

【0011】

国際特許出願WO2006/088864及び米国特許出願第US2007/298098号は、レベチラセタム(levetiracetam)((S)-( )- -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド)を脈動法で送達する、レベチラセタム粒子の第1の群を含む第1の成分と放出調節被膜で被覆されたレベチラセタム粒子の第2の群を含む第2の成分とを含む放出制御組成物を開示している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

驚くべきことに、十分に小さいサイズのペレットから徐放挙動が得られること及び放出制御被膜を使用することによって正確な放出制御が得られることがわかった。

【0013】

本発明の目的の1つは、経口投与によって医薬活性物質の放出を制御でき、その結果、患者に1日により少ない回数で投与する、理想的には1日1回投与することができ、したがって、患者に投与したときに、少なくとも16時間治療効果が得られる医薬組成物である。

【0014】

ブリバラセタム及びセレトラセタムがBCS Iに分類されることを考慮すれば、持続的な血漿中治療の薬物濃度を得るためには、得られるインビトロでの緩衝化水性媒体への溶出(USP<711>装置n°2)が、1時間の溶出後に40%以下、4時間の溶出後に25%~80%、16時間の溶出後に80%以上の薬物放出でなければならない。好ましくは、溶出プロフィールは、1時間の溶出後に35%以下、4時間の溶出後に35%~75%、16時間の溶出後に80%以上である。より好ましくは、1時間の溶出後に30%以下、4時間の溶出後に45%~70%、16時間の溶出後に80%以上の溶出プロフィールである。

【0015】

しかし、ブリバラセタム及びセレトラセタムは、水溶性が非常に高い(それらの水への溶解度は500mg/mlを超える)。したがって、モノリシックでない形態を用いる場合には特に、総表面積が必然的に劇的に増加するので、このような程度まで放出を遅らせることは自明ではない。ブリバラセタム及びセレトラセタムは、目標血漿濃度を維持するのに高用量を必要としない。

【課題を解決するための手段】

【0016】

したがって、本発明は、活性成分を含んでおり、放出制御層で被覆されている粒状物(granulate)を含む医薬組成物であって、活性成分が、式(I)

10

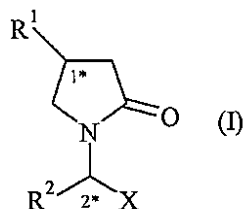
20

30

40

50

## 【化 1】



[ 式中、

R<sup>1</sup> は C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル又は C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルであり；R<sup>2</sup> は C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル又は C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルであり；X は -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-COOH、-COOR<sup>3</sup> 又は -CN であり；R<sup>3</sup> は C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルであり；R<sup>4</sup> は水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルであり；R<sup>5</sup> は水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルである ]

の 2 - オキシ - 1 - ピロリジン誘導体である医薬組成物に関する。

## 【 0 0 1 7 】

本明細書中で使用する用語「活性成分」は、治療効果を有する物質又は薬物と定義する。これは、治療効果を有する物質の混合物であることもできる。

## 【 0 0 1 8 】

本発明の医薬組成物中に存在する活性成分の量は、組成物を投与する患者及び治療される疾患によって異なり得る。

## 【 0 0 1 9 】

本明細書中で使用する用語「アルキル」は、直鎖（非分岐鎖）、分岐鎖又は環状部分又はそれらの組合せを有する飽和一価炭化水素基を意味する基である。好ましくは、アルキルは炭素数が 1 ~ 10 である。より好ましくは、アルキルは炭素数が 1 ~ 4 である。任意選択で、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、エステル、アシル、シアノ、アシルオキシ、酸、アミド又はアミノ基からなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。好ましいアルキル基は、メチル、エチル、n - プロピル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

## 【 0 0 2 0 】

本明細書中で使用する用語「アルケニル」は、少なくとも 1 つの二重結合を有する非置換又は置換分岐鎖、非分岐鎖又は環状炭化水素基又はそれらの組合せを意味する。好ましいアルケニルは炭素数が 2 ~ 6 である。より好ましいアルケニルは炭素数が 2 ~ 4 である。「アルケニル」部分は任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、エステル、アシル、シアノ、アシルオキシ、カルボン酸、アミド又はアミノ基からなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。

## 【 0 0 2 1 】

本明細書中で使用する用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素の原子を意味する。

## 【 0 0 2 2 】

本明細書中で使用する用語「ヒドロキシ」は、式 -OH の基を意味する。

## 【 0 0 2 3 】

本明細書中で使用する用語「アルコキシ」は、式 -OR<sup>a</sup> [ 式中、R<sup>a</sup> は、前記で定義した C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである ] の基を意味する。

## 【 0 0 2 4 】

本明細書中で使用する用語「アシル」は、式 R<sup>b</sup>CO - [ 式中、R<sup>b</sup> は前記で定義した C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルを表す ] の基を意味する。

## 【 0 0 2 5 】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用する用語「エステル」は、式 -  $\text{COOR}^c$  [ 式中、 $\text{R}^c$  は前記で定義した  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルを表す ] の基を意味する。

【 0 0 2 6 】

本明細書中で使用する用語「シアノ」は、式 -  $\text{CN}$  の基を意味する。

【 0 0 2 7 】

本明細書中で使用する用語「アシルオキシ」は、式 -  $\text{O-COR}^d$  [ 式中、 $\text{R}^d$  は前記で定義した  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキル又はアリール基である ] の基を意味する。

【 0 0 2 8 】

本明細書中で使用する用語「アリール」は、芳香族炭化水素から水素を 1 つ除去することによって得られる有機基、例えば、フェニルを意味する。

10

【 0 0 2 9 】

本明細書中で使用する用語「カルボン酸」は、式 -  $\text{COOH}$  の基を意味する。

【 0 0 3 0 】

本明細書中で使用する用語「アミノ基」は、式 -  $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^e$  又は  $\text{NR}^f\text{R}^e$  [ 式中、 $\text{R}^e$  及び  $\text{R}^f$  は、本明細書中において前記で定義したアルキル基である ] の基を意味する。

【 0 0 3 1 】

本明細書中で使用する用語「アミド」は、式 -  $\text{CO-NH}_2$ 、 $-\text{CO-NHR}^g$  又は  $-\text{CO-NR}^g\text{R}^h$  [ 式中、 $\text{R}^g$  及び  $\text{R}^h$  は、本明細書中において前記で定義したアルキル基である ] の基を意味する。

20

【 0 0 3 2 】

本明細書中で使用する用語「スルホネート基」は、式 -  $\text{O-SO}_2-\text{R}^i$  [ 式中、 $\text{R}^i$  は本明細書中において前記で定義したアルキル又はアリールである ] の基を意味する。好ましいスルホネート基は、メタンスルホネート基、 $p$ -トルエンスルホネート基又はトリフルオロメタンスルホネート基である。

【 0 0 3 3 】

式 ( I ) の化合物は、それらの構造中に、 $(1^*)$  及び  $(2^*)$  で示される少なくとも 2 つの立体中心を有する。これらの立体中心は、 $\text{R}$  又は  $\text{S}$  配置で表すことができ、前記  $\text{R}$  及び  $\text{S}$  の表記は、*Pure. Appl. Chem.*、45 ( 1976 ) 11 ~ 30 に記載された規則に従って用いる。

30

【 0 0 3 4 】

本発明の第 1 の態様による一実施形態において、 $\text{R}^1$  は  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキル又は  $\text{C}_2 \sim 4$  アルケニルである。本発明の第 1 の態様による更なる実施形態において、 $\text{R}^1$  は  $n$ -プロピル又は 2, 2-ジフルオロビニルである。

【 0 0 3 5 】

本発明の第 1 の態様による一実施形態において、 $\text{R}^2$  は  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルである。本発明の第 1 の態様による別の実施形態において、 $\text{R}^2$  はエチルである。

【 0 0 3 6 】

本発明の第 1 の態様による一実施形態において、 $\text{X}$  は  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{COOH}$  又は  $-\text{COOR}^3$  [ 式中、 $\text{R}^3$  は  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルである ] である。本発明の第 1 の態様による別の実施形態において、 $\text{X}$  は  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  である。

40

【 0 0 3 7 】

本発明の第 1 の態様による一実施形態において、 $\text{X}$  は  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  又は  $-\text{COOR}^3$  [ 式中、 $\text{R}^3$  は  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルである ] である。本発明の第 1 の態様による別の実施形態において、 $\text{X}$  は  $\text{COOR}^3$  [ 式中、 $\text{R}^3$  は  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルである ] である。

【 0 0 3 8 】

本発明の第 1 の態様による一実施形態において、 $\text{X}$  は  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  又は  $-\text{COOR}^3$  [ 式中、 $\text{R}^3$  は  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルである ] である。本発明の第 1 の態様による別の実施形態において、 $\text{X}$  は  $\text{COOR}^3$  [ 式中、 $\text{R}^3$  は  $\text{C}_1 \sim 4$  アルキルである ] である。

【 0 0 3 9 】

50

特定の実施形態において、 $R^3$  はメチルである。

【0040】

本発明の第1の態様による一実施形態において、 $R^4$  は水素又は $C_1 \sim 4$  アルキルである。本発明の第1の態様による別の実施形態において、 $R^4$  は水素である。

【0041】

本発明の第1の態様による一実施形態において、 $R^5$  は水素又は $C_1 \sim 4$  アルキルである。本発明の第1の態様による別の実施形態において、 $R^5$  は水素である。

【0042】

好ましくは、 $R^1$  は $n$ -プロピル又は2,2-ジフルオロビニルであり； $R^2$  はエチルであり； $X$  は $-CONH_2$  である。

【0043】

最良の結果は、プリバラセタム及びセレトラセタムによって得られた。

【発明を実施するための形態】

【0044】

したがって、本発明は、活性成分を含んでおり、放出制御層で被覆された粒状物を含む医薬組成物に関する。通常、放出制御層の重量百分率は、医薬組成物の重量を基準として、1.0%~60%の範囲に含まれる。好ましくは、放出制御層の重量百分率は、医薬組成物の重量を基準として、2.0%~50%の範囲に含まれる。より好ましくは、放出制御層の重量百分率は、医薬組成物の重量を基準として、5.0%~40%の範囲に含まれる。

【0045】

本発明によれば、放出制御層は少なくとも1種の放出制御ポリマーを含む。放出制御ポリマーとは、水性環境におけるその溶解性/透過性によって活性成分の放出速度を制御できるポリマーと解釈する。

【0046】

一般に、放出制御ポリマーは、アンモニオアルキルメタクリレートエチルアクリレートコポリマー、若しくはエチルアクリレートメチルメタクリレートコポリマー、若しくはエチルセルロース、若しくは32%~44%の範囲に含まれるレベルのアセチル基を有するセルロースアセテート、又はそれらの混合物である。好ましくは、放出制御ポリマーは、75000~200,000 Daの範囲に含まれる平均分子量を有し、6%~14%の範囲に含まれるレベルのアンモニオアルキルメタクリレート部分を有するアンモニオアルキルメタクリレートとエチルアクリレートとのコポリマー；又は2つのモノマーのモル比が2:1であり、500000~1000000の範囲に含まれる平均分子量を有するエチルアクリレートとメチルメタクリレートとのコポリマーから選択される。最良の結果は、Evonik Industries AGにより市販されている商品名Eudragit（登録商標）RS又はEudragit（登録商標）RLで市販されているアンモニオアルキルメタクリレートとエチルアクリレートとのコポリマー；及びEvonik Industries AGによって商品名Eudragit（登録商標）NE 30 Dで30%水性分散液として市販されているエチルアクリレートとメチルメタクリレートとのコポリマーによって得られた。

【0047】

通常、放出制御層は、少なくとも1種の賦形剤、例えば、共結合剤、接着防止剤（antisticking agent）、消泡剤、矯味矯臭剤（flavoring agent）、色素、可塑剤のような加工助剤、乳化剤又は安定剤を含む。

【0048】

一般に、放出制御層は共結合剤を含む。一般に、共結合剤は、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール若しくはポリビニルピロリドン又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、共結合剤はセルロース誘導体である。より好ましくは、共結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。最良の結果は、共結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース（USP 28 型名 2910）を用いた場合に得られた。

## 【0049】

一般に、放出制御層は接着防止剤を含む。一般に、接着防止剤はタルク、コロイド状二酸化珪素、三珪酸マグネシウム、澱粉、第三リン酸カルシウム又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、接着防止剤はタルクである。

## 【0050】

通常、本発明による医薬組成物は、放出制御層の総乾燥質量を基準として、30～100重量%の放出制御ポリマーを含む。本発明による医薬組成物は、放出制御層の総乾燥質量を基準として、好ましくは40～90重量%の放出制御ポリマー、より好ましくは60～75重量%の放出制御ポリマーを含む。

## 【0051】

通常、本発明による医薬組成物は、放出制御層の総乾燥質量を基準として、0～15重量%の共結合剤を含む。本発明による医薬組成物は、放出制御層の総乾燥質量を基準として、好ましくは1～10重量%の共結合剤、より好ましくは3～5重量%の共結合剤を含む。

## 【0052】

通常、本発明による医薬組成物は、放出制御層の総乾燥質量を基準として、0～50重量%の接着防止剤を含む。本発明による医薬組成物は、放出制御層の乾燥質量を基準として、好ましくは10～45重量%の接着防止剤、より好ましくは25～35重量%の接着防止剤を含む。

## 【0053】

本発明によれば、粒状物は、活性成分及び少なくとも1種の賦形剤を含む活性コアである。

## 【0054】

一般に、活性コアは、0.5～1.0、好ましくは0.6～1.0の範囲に含まれる真球度を有する。一般に、活性コアの平均粒径は75～1400 $\mu\text{m}$ である。好ましくは、活性コアの平均粒径は、400～1100 $\mu\text{m}$ である。より好ましくは、活性コアの平均粒径は、500～1000 $\mu\text{m}$ である。

## 【0055】

通常、活性コアは、1種又は数種の結合剤を賦形剤として含む。本明細書中で使用する用語「結合剤」は、顆粒(granule)の凝集を増加させるために用いるか、又は造粒プロセスにおいて加工助剤として作用するように用いる作用剤と定義する。結合剤は、医薬組成物中に、単一化合物の形態又は化合物の混合物の形態で存在し得る。結合剤の例は、澱粉、アルファ化澱粉、ゼラチン、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メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、微結晶セルロース、サッカライド部分(例えば、水素化バラチノース、水素化マルトース、ポリデキストロース又はスクロース)、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキシアゾリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン-ビニルアセテートであるが、これらに限定するものではない。好ましい結合剤は、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び微結晶セルロースである。

## 【0056】

通常、活性コアは、賦形剤としての1種又は数種の希釈剤を含む。本明細書中で使用する用語「希釈剤」は、所望の体積又は重量を得るために充填剤として用いる作用剤と定義する。希釈剤は、医薬組成物中に、単一化合物の形態又は化合物の混合物の形態で存在し得る。希釈剤は、結合剤又は放出速度調節剤の役割を果たすこともできるであろう。希釈剤の例は、ラクトース、澱粉、アルファ化澱粉、微結晶セルロース、珪化微結晶セルロース、セルロースアセテート、デキストロース、マンニトール、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸カルシウム、フルクトース、マルトース、ソルビトール又はスクロースであるが、これらに限定するものではない。好ましい希釈剤は、微結晶セルロース、ラクトース及び澱粉である。

## 【0057】

任意選択で、活性コアは保存剤を含む。保存剤の例は、エデト酸二ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、クエン酸又はそれらの混合物であるが、これらに限定するものではない。

## 【0058】

任意選択で、活性コアは、放出調節剤として有機塩又は無機塩を含む。放出調節剤とは、放出制御ポリマーの性質に対する特異的な作用により、活性成分の放出速度を調節できる成分と解釈する。塩の例は、酢酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩又は塩化物であるが、これらに限定するものではない。

## 【0059】

任意選択で、活性コアは接着防止剤を含む。接着防止剤の例は、タルク、コロイド状二酸化珪素、三珪酸マグネシウム、澱粉、第三リン酸カルシウム又はそれらの混合物であるが、これらに限定するものではない。

## 【0060】

通常、本発明による医薬組成物は、活性コアの乾燥質量の総重量を基準として、0～98重量%の結合剤を含む。好ましくは、本発明による医薬組成物は、活性コアの乾燥質量を基準として、0.5～80重量%の結合剤を含む。

## 【0061】

通常、本発明による医薬組成物は、活性コアの乾燥質量を基準として、0～98重量%の希釈剤を含む。本発明による医薬組成物は、活性コアの乾燥質量を基準として、好ましくは0.5～80重量%の希釈剤、より好ましくは1～60重量%の希釈剤を含む。

## 【0062】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、活性コアの乾燥質量を基準として、0～40重量%の接着防止剤を含む。本発明による医薬組成物は、活性コアの乾燥質量を基準として、好ましくは5～30重量%の接着防止剤、より好ましくは10～20重量%の接着防止剤を含む。

## 【0063】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、活性コアの乾燥質量を基準として、0～5重量%の保存剤を含む。本発明による医薬組成物は、活性コアの乾燥質量を基準として、好ましくは0～3重量%の保存剤、より好ましくは0～2重量%の保存剤を含む。

## 【0064】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、活性コアの乾燥質量を基準として、0～80重量%の放出調節剤を含む。本発明による医薬組成物は、活性コアの乾燥質量を基準として、好ましくは0～60重量%の放出調節剤、より好ましくは0～40重量%の放出調節剤を含む。

## 【0065】

本発明の別の実施形態においては、放出制御層への活性成分のいかなる拡散も防ぐために又は外部からの化学的攻撃から活性成分をより適切に保護するために、放出制御層の前に中間層を加える。粒状物を中間層で被覆する。一般に、中間層は結合剤、接着防止剤、色素及び/又は可塑剤のような加工助剤を含む。

## 【0066】

通常、中間層の重量百分率は、コア及び第1層の総重量を基準として、1.0%～30%の範囲に含まれる。

## 【0067】

好ましくは、中間層の重量百分率は、コア及び第1層の総重量を基準として、2.5%～20%の範囲に含まれる。より好ましくは、中間層の重量百分率は、コア及び第1層の総重量を基準として、5%～15%の範囲に含まれる。

## 【0068】

通常、中間被膜層は結合剤を含む。一般に、結合剤は、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、結

10

20

30

40

50

合剤はセルロース誘導体である。より好ましくは、結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。最良の結果は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースUSP 28 型名 2910 によって得られた。

【0069】

通常、中間層は接着防止剤を含む。一般に、接着防止剤は、タルク、コロイド状二酸化珪素、三珪酸マグネシウム、澱粉、第三リン酸カルシウム又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、接着防止剤はタルクである。

【0070】

任意選択で、中間層は可塑剤を含む。一般に、可塑剤は、グリセロール、脂肪酸、フタレート、低分子量ポリエチレングリコール、シトレート又はそれらの混合物から選択される。好ましくは、可塑剤はポリエチレングリコールである。

10

【0071】

低分子量ポリエチレングリコールとは、分子量 12000 da 未満のポリマーと解釈する。

【0072】

通常、本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、30～95重量%の結合剤を含む。本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、好ましくは40～90重量%の結合剤、より好ましくは60～80重量%の結合剤を含む。

【0073】

通常、本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、0～40重量%の接着防止剤を含む。本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、好ましくは5～35重量%の接着防止剤、より好ましくは15～25重量%の接着防止剤を含む。

20

【0074】

通常、本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、0～30重量%の可塑剤を含む。本発明による医薬組成物は、中間層の乾燥質量を基準として、好ましくは2～25重量%の可塑剤、より好ましくは5～15重量%の可塑剤を含む。

【0075】

本発明の別の実施形態においては、放出制御層の次に最終層を加える。放出制御層で被覆された粒状物を、更に最終層で被覆する。最終層は、結合剤、接着防止剤、色素及び/又は加工助剤を含む。

30

【0076】

通常、最終層の重量百分率は、医薬組成物の総重量を基準として、1.0%～30%の範囲に含まれる。好ましくは、最終層の重量百分率は、医薬組成物の総重量を基準として、2.5%～20%の範囲に含まれる。より好ましくは、最終層の重量百分率は、医薬組成物の総重量を基準として、5%～15%の範囲に含まれる。

【0077】

本発明の別の実施形態においては、被覆されたペレットに外部層（external phase）を加える。色素、保存剤又は加工助剤などの数種の医薬として許容され得る賦形剤を、外部層成分として組成物に加えることができる。

40

【0078】

加工助剤の例は、タルク、澱粉、ステアリン酸及び無水コロイド状シリカである。本発明による好ましい加工助剤は、無水コロイド状シリカ、例えば、AEROSIL 200（登録商標）である。

【0079】

通常、本発明による医薬組成物は、0.0～3.0重量%の加工助剤を含む。本発明による医薬組成物は、組成物の総重量を基準として、好ましくは0.0～2.0重量%の加工助剤、より好ましくは0.25～1.0重量%の加工助剤を含む。

【0080】

本発明によれば、任意選択で、組成物は甘味剤、矯味矯臭剤（flavors）、嗜好

50

剤 (palatability agent) も含む。

【0081】

本発明の一実施形態において、医薬組成物は、

- 平均粒径  $75\ \mu\text{m} \sim 1400\ \mu\text{m}$  の、プリバラセタム又はセトラセタムを含む活性コア；
- 医薬組成物の総重量を基準として、 $1.0 \sim 60\%$  の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、 $30 \sim 100\%$  の放出制御コポリマー、 $1 \sim 15\%$  の結合剤及び  $0 \sim 50\%$  の接着防止剤を含む放出制御層である放出制御層；並びに
- 加工助剤を、医薬組成物の総重量を基準として、 $0.0 \sim 3.0\%$  のレベルで含む外部層を含む。

10

【0082】

特定すれば、本発明は、

- 平均粒径  $400\ \mu\text{m} \sim 1100\ \mu\text{m}$  の、プリバラセタム又はセトラセタムを含む活性コア；
- 医薬組成物の総重量を基準として、 $2.0 \sim 50\%$  の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、 $40 \sim 90\%$  の放出制御コポリマー、 $1 \sim 10\%$  の結合剤及び  $10 \sim 45\%$  の接着防止剤を含む放出制御層；並びに
- 加工助剤を、組成物の総重量を基準として、 $0.0 \sim 2.0\%$  のレベルで含む外部層を含む医薬組成物に関する。

20

【0083】

より特定すれば、本発明は、

- 平均粒径  $500\ \mu\text{m} \sim 1000\ \mu\text{m}$  の、プリバラセタム又はセトラセタムを含む活性コア；
- 医薬組成物の総重量を基準として、 $5.0 \sim 40\%$  の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、 $60 \sim 75\%$  の放出制御コポリマー、 $3 \sim 5\%$  の結合剤及び  $25 \sim 35\%$  の接着防止剤を含む放出制御層；並びに
- 加工助剤を、組成物の総重量を基準として、 $0.25 \sim 1.0\%$  のレベルで含む外部層を含む医薬組成物に関する。

30

【0084】

特定の実施形態において、本発明は、

- 平均粒径  $75\ \mu\text{m} \sim 1400\ \mu\text{m}$  の、プリバラセタム又はセトラセタムを含む活性コア；
- 医薬組成物の総重量を基準として、 $1.0 \sim 60\%$  の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、 $30 \sim 100\%$  のエチルアクリレート - メチルメタクリレートコポリマー、 $1 \sim 15\%$  のヒドロキシプロピルメチル - セルロース及び  $0 \sim 50\%$  のタルクを含む放出制御層；並びに
- コロイド状無水シリカを、組成物の総重量を基準として、 $0.0 \sim 3.0\%$  のレベルで含む外部層を含む医薬組成物に関する。

40

【0085】

別の特定の実施形態において、本発明は、

- 平均粒径  $400\ \mu\text{m} \sim 1100\ \mu\text{m}$  の、プリバラセタム又はセトラセタムを含む活性コア；
- 医薬組成物の総重量を基準として、 $2.0 \sim 50\%$  の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、 $40 \sim 90\%$  のエチルアクリレート - メチルメタクリレートコポリマー、 $1 \sim 10\%$  のヒドロキシプロピルメチル - セルロース及び  $10 \sim 45\%$  のタルクを含む放出制御層；並びに
- コロイド状無水シリカを、組成物の総重量を基準として、 $0.0 \sim 2.0\%$  のレベルで含む外部層

50

を含む医薬組成物に関する。

【0086】

より特定すれば、本発明は、

- 平均粒径  $500\text{ }\mu\text{m} \sim 1000\text{ }\mu\text{m}$  の、プリバラセタム又はセトラセタムを含む活性コア；

- 医薬組成物の総重量を基準として、 $5.0 \sim 40\%$  の重量百分率を有しており、放出制御層の総重量を基準として、 $60 \sim 75\%$  のエチルアクリレート - メチルメタクリレートコポリマー、 $3 \sim 5\%$  のヒドロキシプロピルメチル - セルロース及び  $25 \sim 35\%$  のタルクを含む放出制御層；並びに

- コロイド状無水シリカを、医薬組成物の総重量を基準として、 $0.25 \sim 1.0\%$  のレベルで含む外部層

を含む医薬組成物に関する。

【0087】

本発明の医薬組成物は、当業者に知られた従来の方法による任意のプロセスによって、例えば、圧縮、押出、湿式若しくは乾式造粒、粉末の結合、噴霧プロセス、ローター造粒又は流動床造粒によって製造できる。

【0088】

任意選択で、放出制御層は、 $20 \sim 75$  の範囲に含まれる温度において、1時間～5日の範囲に含まれる期間、硬化させる必要があることもある。好ましくは、放出制御層は、 $30 \sim 70$  の範囲に含まれる温度において、2時間～3日の範囲に含まれる期間、硬化させる必要があることもある。より好ましくは、放出制御層は、 $40 \sim 65$  の範囲に含まれる温度において、8時間～1日の範囲に含まれる期間、硬化させる必要があることもある。

【0089】

更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、 $0.20 \sim 70$  重量%のプリバラセタムを含む医薬組成物に関する。

【0090】

通常、この更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、 $0.40 \sim 60$  重量%のプリバラセタムを含む医薬組成物に関する。

【0091】

特定すれば、この更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、 $0.60 \sim 50$  重量%のプリバラセタムを含む医薬組成物に関する。

【0092】

本発明による医薬組成物は、好ましくは経口投与する。

【0093】

本発明による医薬組成物は、好ましくは、カプセル剤、サシェ剤 (s a c h e t) 又は錠剤の形態で投与する。

【0094】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、外部希釈剤 (e x t e r n a l d i l u e n t) 又は加工助剤、例えば (限定的ではないが)、澱粉、ラクトース、微結晶セルロース、タルクを含んでもよい。

【0095】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、スクロース若しくはサッカリンなどの甘味剤、着色剤又は矯味矯臭剤を含んでもよい。

【0096】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、味マスキング剤 (t a s t e - m a s k i n g a g e n t) を含んでもよい。

【0097】

別の更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、 $0.20 \sim 70$  重量%のセトラセタムを含む医薬組成物に関する。

## 【0098】

通常、この更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、0.40～60重量%のセトラセタムを含む医薬組成物に関する。

## 【0099】

特定すれば、この更なる特定の実施形態において、本発明は、組成物の総重量を基準として、0.60～50重量%のセトレセタムを含む医薬組成物に関する。

## 【0100】

本発明による医薬組成物は、好ましくは経口投与する。

## 【0101】

本発明による医薬組成物は、好ましくは、カプセル剤、サッシェ剤又は錠剤の形態で投与する。 10

## 【0102】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、希釈剤又は加工助剤、例えば（限定的ではないが）、澱粉、ラクトース、微結晶セルロース、タルクを含む。

## 【0103】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、スクロース若しくはサッカリンなどの甘味剤、着色剤又は矯味矯臭剤を含む。

## 【0104】

任意選択で、本発明による医薬組成物は、味マスキング剤を含む。

## 【0105】

本発明はまた、疾患の治療への医薬組成物の使用に関する。 20

## 【0106】

別の態様において、本発明は、疾患の治療又は予防に有用な活性成分を含む医薬組成物に関する。

## 【0107】

用語「疾患」とは、てんかん発生、発作性障害、けいれん、パーキンソン病、ドーパミン補充療法によって誘発されるジスキネジア、神経遮断薬によって誘発される遅発性ジスキネジア、ハンティングトン舞蹈病（Huntington chorea）、並びに双極性障害、躁病、うつ病、不安神経症、注意欠陥多動性障害（ADHD）、片頭痛、三叉神経痛及び他の神経痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、脳虚血、不整脈、筋緊張症、コカイン乱用、脳卒中、間代性筋けいれん、振せん、本態性振せん、単純又は複雑チック、ツレット症候群（Tourette syndrome）、不穏下肢症候群及び他の運動障害、新生児脳出血、筋萎縮性側索硬化症、痙縮及び変性疾患を含む他の神経障害からなる群から選択される疾患と解釈する。 30

## 【0108】

本明細書中で使用する用語「治療」は、治癒的治療及び予防的治療を含む。

## 【0109】

「治癒的」とは、障害及び病態の進行中の症候性エピソードの治療における有効性を意味する。

## 【0110】

「予防的」とは、障害又は病態の発症又は再発の防止を意味する。 40

## 【0111】

本発明はまた、前記医薬組成物の使用による、ヒト患者の治療方法に関する。

## 【0112】

本発明はまた、前記疾患を治癒させる薬剤として使用するための医薬組成物に関する。

## 【0113】

本発明はまた、前記疾患への治療的適用のための薬剤の製造に前記医薬組成物を使用することに関する。

## 【0114】

好ましくは、前記疾患は、てんかん、パーキンソン病、ジスキネジア、片頭痛、振せん 50

、本態性振せん、双極性障害、慢性疼痛、神経障害性疼痛から本質的になる群から選択される。より好ましくは、前記疾患はてんかんである。

【0115】

本発明はまた、本発明の医薬組成物を使用することを特徴とする、前記疾患の治療的適用を目的とする医薬の製造方法に関する。

【0116】

本発明の医薬組成物の量及び活性成分配合量を変えることによって、広い用量範囲を網羅することができる。即時放出（IR）組成物は持続放出（PR）組成物に先行するので、即時放出挙動又は持続放出挙動をいずれも実現できる。最終的には、溶出プロファイルは、PR被膜の厚さを変えることによって容易に調節できる。更に、持続放出多粒子型は一般に、活性成分の放出プロファイルに対して向上した頑健性及び信頼性を提供する。

【0117】

本発明の医薬組成物は、許容され得る薬物吸収を生体内において実現するために、活性成分の少なくとも50%を8時間未満で放出する。

【0118】

以下の実施例は、本発明の範囲を限定することなく、本発明を説明するものである。

【0119】

（例1）

セトラセタム徐放製剤

セトラセタムペレットを、表1に示した組成に従って調製した。

【表1】

表1 セトラセタムペレットのコア組成

ステップ		材料	量
ステップ1	活性コア	セトラセタム	20%
		微結晶セルロース	79%
		Pharmacoat 606	1%
ステップ2	放出制御被膜	ステップ1からのペレット	70%
		Eudragit NE 30D	20.0%
		タルク	8.6%
		Pharmacoat 606	1.2%
		Simethicone	0.1%
ステップ3	外部加工助剤	コロイド状無水シリカ	最終ペレット重量を基準として0.50%
ステップ4	硬化	ステップ3からのペレットを24時間、60℃に保持	

【0120】

得られた活性コアは、平均粒径が770  $\mu\text{m}$ であった。商標Pharmacoat（登録商標）606で販売されているヒドロプロピルメチルセルロースを、結合剤として用いた。グレード606が好ましかった。

【0121】

微結晶セルロースを希釈剤として用いる。

【0122】

タルクは接着防止剤である。

## 【 0 1 2 3 】

エチルアクリレート - メチルメタクリレートコポリマーは、商標 *Eudragit* (登録商標) *NE 30D* で販売されている。これを放出制御ポリマーとして用いる。

## 【 0 1 2 4 】

商標 *Sime-thicone* で販売されているデメチルポリシロキサンを消泡剤として用いた。

## 【 0 1 2 5 】

無水コロイド状シリカは、商標 *Aerosil* (登録商標) *200* で販売されている。これを接着防止剤及び滑沢剤として用いる。

## 【 0 1 2 6 】

得られたペレットはセトラセタムの徐放プロフィールを示し、いずれもインビトロ溶出要件に適合している。

## 【表 2】

表10 結果 (%)

時間 (hours)	1.00.00	4.00.00	16.00.00
セトラセタム ペレット	3%	45%	90%

## 【 0 1 2 7 】

水中でのインビトロ溶出プロフィールを、USP < 711 > (装置 n° 2、50 rpm、水性媒体 900 ml) に従って、16 時間の間隔にわたって測定した。溶出は、37 において pH 6.4 のリン酸緩衝液中で行った。

## 【 0 1 2 8 】

## (例 2)

実験は全て、地域の動物実験倫理委員会のガイドラインに従って行った。

## 【 0 1 2 9 】

海馬切片におけるてんかん様反応：レベチラセタムは、ラット海馬切片において灌流液中の高  $K^+$  / 低  $Ca^{2+}$  濃度によって誘発されるてんかん様反応、及びビククリン (*bicuculline*) によって誘発されるてんかん様反応を共に減少させる。高  $K^+$  / 低  $Ca^{2+}$  濃度又はビククリンによって誘発されるてんかん様反応に対するプリバラセタムの効果を、前述の標準的手順に従って、Sprague - Dawley ラットから調製した横断方向の海馬切片で調べた。てんかん様反応は、人工脳脊髄液 (ACSF) ( $K^+$  3 mM、 $Ca^{2+}$  2.4 mM) の正常灌流から、高  $K^+$  / 低  $Ca^{2+}$  液 (HKLCF) ( $K^+$  7.5 mM、 $Ca^{2+}$  0.5 mM) 又は 5 M ビククリンメチオジド (BMI) 含有 ACSF に移すことによって誘発した。

## 【 0 1 3 0 】

細胞外電場電位 (FP) を、切片の CA3 野において、2 M NaCl を充填したガラス管微小電極を用いて記録した。海馬采刺激に反応して誘発された FP を、10 分間隔で記録した。海馬采刺激は、スライスが ACSF 中にある場合に最大振幅の 50 ~ 75 % の単一ポピュレーションスパイク (PS) を惹起する、定電流長方形パルスによって誘発した。HKLCF モデルにおいては、2 分の自発活動性も、誘発反応の各 10 分の記録間隔の中間で記録した。

## 【 0 1 3 1 】

プリバラセタム又はレベチラセタムのいずれかを切片の浴液に加え、20 分後に ACSF から HKLCF 又は 5 M BMI 含有 ACSF のいずれかに移し、実験全体を通して、灌流液中に保持した。

## 【 0 1 3 2 】

マウスにおける聴原性発作：音刺激に対して、ワイルドランニング (wild running)、間代性及び強直性けいれんで反応する、遺伝的に音に敏感な雄マウス (16 ~ 28 g、n = 10 匹/群) を用いた。聴原性発作は、音刺激 (90 dB、10 ~ 20 kHz) を 30 秒間加えることによって誘発した。マウスは、生理食塩水、プリバラセタム (i.p.、30 分) 又はレベチラセタム (i.p.、60 分) のいずれかで前処理し、間代性けいれんから保護されたマウスの割合を、抗けいれん活性を評価するための評価項目として用いた。

#### 【0133】

マウスにおける化学的誘発発作：ペンチレンテトラゾール、83 mg/kg (s.c.) を用いて、プリバラセタムの抗けいれん性を評価した。生理食塩水で処理した動物における用量作用曲線に基づき、動物の 97% において四肢全てに間代性けいれんを誘発する用量を、けいれん誘発量として選択した。けいれん誘発薬の投与直後に、マウスを 1 匹ずつ、小型プラスチックケージ (25 × 13 × 8 cm) に入れ、四肢全てに間代性けいれんが存在するか否かを 60 分間観察した。この期間において、強直性けいれん (後肢伸展) の発生及び死亡数も記録した。間代性けいれんから保護されたマウスの割合を計算し、抗けいれん活性の評価項目として用いた。

#### 【0134】

##### 結果

海馬切片におけるてんかん様反応：ラット海馬切片の灌流を正常な ACSF から HKLCF に変えることによって、CA3 野のてんかん様 FP が、定電流海馬刺激に反応して、増加的に発生した。HKLCF のみに曝露された対照切片では、PS1 振幅が徐々に増加し、20 分以内にプラトー値 (4.250.77 mV) に達した。これは、ACSF 灌流下で記録された値 (2.180.15 mV、スライス数 n = 10 の平均データ) のほぼ 2 倍であった。また、定電流の単回刺激によって誘発された、繰り返し PS (即ち、PS2、PS3 など) のバーストは、HKLCF 灌流の最初の 30 分における数が、単一の PS1 から、誘発バースト当たり平均で PS7.62.3 まで著しく増加し、記録の終了までわずかに増加し続け、HKLCF の 80 分灌流後には誘発バースト当たり平均で PS8.81.6 に達した。プリバラセタム及びレベチラセタムはいずれも、これらのてんかん様反応を減少させた。HKLCF の 15 分の灌流後には、HKLCF のみに曝露された 10 個の対照切片のうち 4 個で自発的な電場バーストが発生し、HKLCF 中で 25 分から記録終了までの期間で、全ての対照切片が規則的な電場バーストを示した。プリバラセタム (3.2 M) はこの自発的なバーストの発生率を減少させたが、レベチラセタム (3.2 M) は減少させなかった。

#### 【0135】

生体試験：扁桃が完全にキンドリングされたラットにおいて、プリバラセタムは、21.2 mg/kg の用量から、運動発作強度を著しく抑制したが、レベチラセタムは、170 mg/kg の用量から同様な効果を生じた。プリバラセタムはまた、試験した最高用量 (212.3 mg/kg) において後放電の持続を有意に減少させたが、レベチラセタムは 1700 mg/kg まではこのパラメーターに対して不活性であった。

#### 【0136】

聴原性発作感受性マウスは、プリバラセタム及びレベチラセタムによって、間代性けいれんの発現から保護された。ED50 値を表 2 に示す。マウスにおいて発作誘発の 30 分前に腹腔内投与 (i.p.) したプリバラセタムはまた、ペンチレンテトラゾールによって誘発された間代性けいれん、及びマウスにおける最大電気ショックによって誘発された強直性後肢伸展から保護したが、ED50 値はより高値であった。

#### 【0137】

プリバラセタムは、GAERS ラットにおける自発的 SWD を、2.1 mg/kg の用量から有意に抑制し、試験した最高用量 (67.9 mg/kg) では完全な阻害が見られた。他方、レベチラセタムは、5.4 mg/kg の用量から SWD の有意な抑制を生じた。

## 【 0 1 3 8 】

マウスの角膜キンドリング中にプリバラセタムで前処理すると、全身運動発作の発生率が有意に減少した。同様な発生率の減少が、レベチラセタムではより高い用量で観察された。最高用量のプリバラセタムで前処理された群においては、処理終了後の持続性角膜刺激は、全身運動発作の発生率の持続的減少を示した。

---

フロントページの続き

早期審理対象出願

(72)発明者 ベルウェアー、モニク

ベルギー国、ブリュッセル、アレー ド ラ ルシェルシュ、60、ユセベ ファルマ、ソシエテ  
アノニム 気付

合議体

審判長 服部 智

審判官 穴吹 智子

審判官 横山 敏志

(56)参考文献 特表2003-523996(JP,A)

細川 清,「てんかんに対する合理的薬物療法」,医学のあゆみ,医歯薬出版株式会社,1991年,第156巻,p.310-315

医薬品製剤化方略と新技術,株式会社シーエムシー出版,2007年 3月31日,第1刷,p.85-97

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61K31/00-33/44

CAPLUS

REGISTRY