

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4469846号
(P4469846)

(45) 発行日 平成22年6月2日(2010.6.2)

(24) 登録日 平成22年3月5日(2010.3.5)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/7024 (2006.01)	A 6 1 K 31/7024
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42

請求項の数 74 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-508639 (P2006-508639)
(86) (22) 出願日	平成16年1月30日(2004.1.30)
(65) 公表番号	特表2006-520814 (P2006-520814A)
(43) 公表日	平成18年9月14日(2006.9.14)
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/002548
(87) 国際公開番号	W02004/078162
(87) 国際公開日	平成16年9月16日(2004.9.16)
審査請求日	平成18年11月10日(2006.11.10)
(31) 優先権主張番号	60/444, 377
(32) 優先日	平成15年1月31日(2003.1.31)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/477, 789
(32) 優先日	平成15年6月12日(2003.6.12)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500370883 エラン ファーマ インターナショナル、 リミテッド アイルランド国、カウンティ ウェストミ ス、アスロン、モンクスランド
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(74) 代理人	100129506 弁理士 小林 智彦
(74) 代理人	100130845 弁理士 渡邊 伸一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナノ粒子状トピラメート製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下を含む、ナノ粒子状トピラメート組成物：

(a) トピラメートまたはその塩の粒子であって、トピラメート粒子が2ミクロン未満の有効平均粒径を有する、粒子；および

(b) トピラメート粒子の表面に吸着している少なくとも一つの表面安定剤であって、
該少なくとも一つの表面安定剤が、ゼラチン、塩化ベンザルコニウム、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ドデシル硫酸ナトリウム、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、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ドクセートナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、リゾチーム、および酢酸ビニルおよびビニルピロリドンのランダムコポリマーからなる群より選択される、組成物。

【請求項2】

ナノ粒子状トピラメート粒子の有効平均粒径が、1900nm未満、1800nm未満、1700nm未満、1600nm未満、1500nm未満、1400nm未満、1300nm未満、1200nm未満、1100nm未満、1000nm未満、900nm未満、800nm未満、700nm未満、600nm未満、500nm未満、400nm未満、300nm未満、250nm未満、200nm未満、150nm未満、140nm未満、130nm未満、120nm未満、110nm未満、100nm未満、90nm未満、80nm未満、70nm未満、60nm未満、および50nm未満からなる群より選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

トピラメート粒子の少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%が有効平均粒径未満の粒径を有する、請求項2記載の組成物。

【請求項4】

トピラメートが結晶相、アモルファス相、および半結晶相からなる群より選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項5】

組成物が経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所 (local)、口腔内、鼻、および局所 (topical) 投与からなる群より選択される投与のために製剤される、請求項1記載の組成物。

【請求項6】

組成物が一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、またはその組み合わせをさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項7】

トピラメートが、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた合計乾燥重量 (他の賦形剤は含まない) に基づき、99.5重量%から0.001重量%、95重量%から0.1重量%、および90重量%から0.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項1記載の組成物。

【請求項8】

少なくとも一つの表面安定剤が、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた合計乾燥重量 (他の賦形剤は含まない) に基づき、0.5重量%から99.999重量%、5.0重量%から99.9重量%、および10重量%から99.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項1記載の組成物。

【請求項9】

少なくとも二つの表面安定剤を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項10】

表面安定剤としてヒプロメロース、ドクセートナトリウム、またはその組み合わせを含む、請求項1記載の組成物。

【請求項11】

2ミクロンよりも大きい有効平均粒径を有するトピラメート組成物をさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項12】

少なくとも一つの別の、2ミクロン未満の有効平均粒径を有するナノ粒子状トピラメート組成物をさらに含み、その別のナノ粒子状トピラメート組成物が請求項1記載のナノ粒子状トピラメート組成物の有効平均粒径と異なる有効平均粒径を有する、請求項1記載の組成物。

【請求項13】

少なくとも一つの非トピラメート活性物質を別に含む、請求項1記載の組成物。

【請求項14】

活性物質が、アミノ酸、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、栄養補助食品 (nutraceuticals)、食品サプリメント、中枢神経症状刺激剤、カロテノイド、コルチコステロイド、エラスターゼ阻害剤、抗真菌剤、アルキルキサンチン、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛剤、オピオイド、解熱剤、心血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン剤、抗高血圧薬、抗ムスカリン薬、抗マイコプラズマ薬、抗新生物薬、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウイルス剤、抗不安薬、鎮静剤、収斂剤、 α -アドレナリン受容体遮断薬、 β -アドレナリン受容体遮断薬、血液製剤、代用血液、心臓の変力剤、造影剤、コルチコステロイド、鎮咳剤、診断薬、画像診断薬、利尿薬、ドーパミン作動薬、止血剤、免疫学的物質、脂質調節剤、筋弛緩剤、副交感神経作動薬、副甲状腺カルシトニンおよび2ホスホン酸塩、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、刺激薬、食欲減退剤、交感神経様作用薬、甲状腺剤、血管拡張薬、血管調節剤、キサンチン、ミュー受容体アンタゴニスト

10

20

30

40

50

、カッパ受容体アンタゴニスト、非麻薬性鎮痛薬、モノアミン取り込み阻害剤、アデノシン調節剤、カンナビノイド、サブスタンスPアンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、ならびにナトリウムチャンネル遮断薬からなる群より選択される、請求項13記載の組成物。

【請求項15】

栄養補助食品が、ルテイン、葉酸、脂肪酸、果実抽出物、野菜抽出物、ビタミンサプリメント、ミネラルサプリメント、ホスファチジルセリン、リボ酸、メラトニン、グルコサミン/コンドロイチン、アロエベラ、ググル(Guggul)、グルタミン、アミノ酸、緑茶、リコペン、ホールフード(whole food)、食品添加物、ハーブ、植物栄養素(phytonutrient)、抗酸化剤、果実のフラボノイド成分、月見草油、亜麻仁、魚油、海洋動物油、およびプロバイオティクスからなる群より選択される、請求項14記載の組成物。

10

【請求項16】

少なくとも一つの非トピラメート活性物質が2ミクロン未満の有効平均粒径を有する、請求項13、14、または15のいずれか一項記載の組成物。

【請求項17】

少なくとも一つの非トピラメート活性物質が2ミクロンよりも大きい有効平均粒径を有する、請求項13、14、または15のいずれか一項記載の組成物。

【請求項18】

ずり速度0.1(1/s)で2000mPas未満の粘度を有する液体剤形に製剤された、請求項1記載の組成物。

20

【請求項19】

ずり速度0.1(1/s)で以下からなる群より選択される粘度を有する、請求項18記載の組成物：2000mPa・sから1mPa・s、1900mPa・sから1mPa・s、1800mPa・sから1mPa・s、1700mPa・sから1mPa・s、1600mPa・sから1mPa・s、1500mPa・sから1mPa・s、1400mPa・sから1mPa・s、1300mPa・sから1mPa・s、1200mPa・sから1mPa・s、1100mPa・sから1mPa・s、1000mPa・sから1mPa・s、900mPa・sから1mPa・s、800mPa・sから1mPa・s、700mPa・sから1mPa・s、600mPa・sから1mPa・s、500mPa・sから1mPa・s、400mPa・sから1mPa・s、300mPa・sから1mPa・s、200mPa・sから1mPa・s、175mPa・sから1mPa・s、150mPa・sから1mPa・s、125mPa・sから1mPa・s、100mPa・sから1mPa・s、75mPa・sから1mPa・s、50mPa・sから1mPa・s、25mPa・sから1mPa・s、15mPa・sから1mPa・s、10mPa・sから1mPa・s、および5mPa・sから1mPa・s。

30

【請求項20】

剤形の粘度が、同じトピラメート濃度(/ml)で、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の液体剤形の粘度の1/200未満、1/100未満、1/50未満、1/25未満、および1/10未満からなる群より選択される、液体剤形に製剤された請求項1記載の組成物。

【請求項21】

投与剤形の粘度が、同じトピラメート濃度(/ml)で、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の液体剤形の粘度の5%未満、10%未満、15%未満、20%未満、25%未満、30%未満、35%未満、40%未満、45%未満、50%未満、55%未満、60%未満、65%未満、70%未満、75%未満、80%未満、85%未満、および90%未満からなる群より選択される液体剤形に製剤された、請求項1記載の組成物。

40

【請求項22】

1mlあたりのトピラメートの量が従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の液体剤形1mlあたりのトピラメートに等しいまたはそれより多い、液体剤形に製剤された請求項1記載の組成物。

【請求項23】

投与後にトピラメート粒子が、2ミクロン未満、1900nm未満、1800nm未満、1700nm未満、1600nm未満、1500nm未満、1400nm未満、1300nm未満、1200nm未満、1100nm未満、1000nm未満、900nm未満、800nm未満、700nm未満、600nm未満、500nm未満、400nm未満、300nm未満、250nm未満、200nm未満、150nm未満、100nm未満、75nm未満、お

50

よび50 nm未満からなる群より選択される有効平均粒径を有するように再分散する、請求項1記載の組成物。

【請求項24】

トピラメート粒子が、2ミクロン未満、1900 nm未満、1800 nm未満、1700 nm未満、1600 nm未満、1500 nm未満、1400 nm未満、1300 nm未満、1200 nm未満、1100 nm未満、1000 nm未満、900 nm未満、800 nm未満、700 nm未満、600 nm未満、500 nm未満、400 nm未満、300 nm未満、250 nm未満、200 nm未満、150 nm未満、100 nm未満、75 nm未満、および50 nm未満からなる群より選択される有効平均粒径を有するように生物学的に適切な媒体に再分散する、請求項1記載の組成物。

【請求項25】

食後に投与した場合と、絶食状態で投与した場合とで、吸収レベルに有意差を生じない、請求項1記載の組成物。

【請求項26】

同じ用量での投与後に、 T_{max} が従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の値より小さい、請求項1記載の組成物。

【請求項27】

同じ用量で投与した従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物との比較薬物動態試験において、非ナノ粒子状トピラメート組成物が示した T_{max} の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、および10%未満からなる群より選択される T_{max} を示す、請求項26記載の組成物。

【請求項28】

投与後に、2時間未満、110分未満、100分未満、90分未満、80分未満、70分未満、60分未満、50分未満、40分未満、30分未満、25分未満、20分未満、15分未満、10分未満、5分未満、および3分未満からなる群より選択される T_{max} を有する、請求項1記載の組成物。

【請求項29】

同じ用量での投与後の C_{max} が、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の C_{max} より大きい、請求項1記載の組成物。

【請求項30】

同じ用量で投与した従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物との比較薬物動態試験において、非ナノ粒子状トピラメート組成物が示した C_{max} より5%を超えて大きい、10%を超えて大きい、15%を超えて大きい、20%を超えて大きい、30%を超えて大きい、40%を超えて大きい、50%を超えて大きい、60%を超えて大きい、70%を超えて大きい、80%を超えて大きい、90%を超えて大きい、100%を超えて大きい、110%を超えて大きい、120%を超えて大きい、130%を超えて大きい、140%を超えて大きい、および150%を超えて大きい値からなる群より選択される C_{max} を示す、請求項29記載の組成物。

【請求項31】

トピラメートの治療的有効量が、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の治療的有効量の1/6、1/5、1/3、および1/2からなる群より選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項32】

ナノ粒子状トピラメート組成物の相対バイオアベイラビリティが、溶液と比較して80%より大きい、85%より大きい、90%より大きい、および95%より大きい値からなる群より選択される、経口投与用の剤形に製剤された、請求項1記載のナノ粒子状トピラメート組成物。

【請求項33】

ナノ粒子状トピラメート組成物の製造法であって、トピラメート粒子と少なくとも一つの表面安定剤とを、2ミクロン未満の有効平均粒径を有するナノ粒子状トピラメート組成物を提供するために十分な時間および条件で接触させる段階を含む方法であって、

該少なくとも一つの表面安定剤が、ゼラチン、塩化ベンザルコニウム、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ドデシル硫酸ナトリウム、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、ポリビニルピ

10

20

30

40

50

ロリドン、ポロキサマー、ドクセートナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、リゾチーム、および酢酸ビニルおよびビニルピロリドンのランダムコポリマーからなる群より選択される、方法。

【請求項 3 4】

接触が粉碎を含む、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 5】

粉碎が湿式粉碎を含む、請求項 3 4 記載の方法。

【請求項 3 6】

接触が均質化を含む、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 7】

接触が、

(a) トピラメート粒子を溶媒に溶解する段階；

(b) 得られたトピラメート溶液を少なくとも一つの表面安定剤を含む溶液に加える段階；および

(c) 可溶化トピラメートおよび少なくとも一つの表面を、それに非溶媒を加えることにより沈降させる段階

を含む、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 8】

ナノ粒子状トピラメート粒子の有効平均粒径が、1900 nm未満、1800 nm未満、1700 nm未満、1600 nm未満、1500 nm未満、1400 nm未満、1300 nm未満、1200 nm未満、1100 nm未満、1000 nm未満、900 nm未満、800 nm未満、700 nm未満、600 nm未満、500 nm未満、400 nm未満、300 nm未満、250 nm未満、200 nm未満、150 nm未満、140 nm未満、130 nm未満、120 nm未満、110 nm未満、100 nm未満、90 nm未満、80 nm未満、70 nm未満、60 nm未満、および50 nm未満からなる群より選択される、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 9】

トピラメート粒子の少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%が有効平均粒径より小さい粒子径を有する、請求項 3 8 記載の方法。

【請求項 4 0】

トピラメートが結晶相、アモルファス相、および半結晶相からなる群より選択される、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 4 1】

組成物が、経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所 (local)、口腔内、鼻、および局所 (topical) 投与からなる群より選択される投与のために製剤される、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 4 2】

組成物が一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、またはその組み合わせをさらに含む、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 4 3】

トピラメートが、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた、他の賦形剤を含まない合計乾燥重量に基づき、99.5重量% ~ 0.001重量%、95重量% ~ 0.1重量%、および90重量% ~ 0.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 4 4】

少なくとも一つの表面安定剤が、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた、他の賦形剤を含まない合計乾燥重量に基づき、0.5重量% ~ 99.999重量%、5.0重量% ~ 99.9重量%、および10重量% ~ 99.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 4 5】

少なくとも二つの表面安定剤を含む、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 4 6】

10

20

30

40

50

表面安定剤としてヒプロメロース、ドクセートナトリウム、またはその組み合わせを含む、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 4 7】

ナノ粒子状トピラメート組成物の調製後に、2ミクロンより大きい平均有効粒子径を有する第二のトピラメート組成物が、ナノ粒子状トピラメート組成物と混合される、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 4 8】

ナノ粒子状トピラメート組成物の調製前または後に、少なくとも一つの非トピラメート活性物質がナノ粒子状トピラメート組成物に加えらる、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 4 9】

活性物質が、アミノ酸、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、栄養補助食品 (nutraceuticals)、食品サプリメント、カロテノイド、中枢神経系刺激剤、コルチコステロイド、エラスターゼ阻害剤、抗真菌剤、アルキルキサンチン、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛剤、オピオイド、解熱剤、心血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン剤、抗高血圧薬、抗ムスカリン薬、抗マイコバクテリア薬、抗新生物薬、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウイルス剤、抗不安薬、鎮静剤、収斂剤、 α -アドレナリン受容体遮断薬、 β -アドレナリン受容体遮断薬、血液製剤、代用血液、心臓の変力剤、造影剤、コルチコステロイド、鎮咳剤、診断薬、画像診断薬、利尿薬、ドーパミン作動薬、止血剤、免疫学的物質、脂質調節剤、筋弛緩剤、副交感神経作動薬、副甲状腺カルシトニンおよび2ホスホン酸塩、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、刺激薬、食欲減退剤、交感神経様作用薬、甲状腺剤、血管拡張薬、血管調節剤、キサンチン、ミュー受容体アンタゴニスト、カッパ受容体アンタゴニスト、非麻薬性鎮痛薬、モノアミン取り込み阻害剤、アデノシン調節剤、カンナビノイド誘導體、サブスタンスPアンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、ならびにナトリウムチャンネル遮断薬からなる群より選択される、請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 0】

栄養補助食品が、ルテイン、葉酸、脂肪酸、果実抽出物、野菜抽出物、ビタミンサプリメント、ミネラルサプリメント、ホスファチジルセリン、リポ酸、メラトニン、グルコサミン/コンドロイチン、アロエベラ、ググル (Guggul)、グルタミン、アミノ酸、緑茶、リコペン、ホールフード (whole food)、食品添加物、ハーブ、植物栄養素 (phytonutrient)、抗酸化剤、果実のフラボノイド成分、月見草油、亜麻仁、魚油、海洋動物油、およびプロバイオティクスからなる群より選択される、請求項 4 9 記載の方法。

【請求項 5 1】

少なくとも一つの非トピラメート活性物質が、2ミクロン未満の有効平均粒径を有する、請求項 4 8、4 9、または 5 0 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 2】

少なくとも一つの非トピラメート活性物質が、2ミクロンよりも大きい有効平均粒径を有する、請求項 4 8、4 9、または 5 0 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 3】

2ミクロン未満の平均有効粒子径を有するトピラメート粒子と、少なくとも一つの表面安定剤とを含むナノ粒子状組成物の有効量の、ナノ粒子状トピラメート製剤を必要とする被験者の治療のための薬剤の製造のための、使用であって、

該少なくとも一つの表面安定剤が、ゼラチン、塩化ベンザルコニウム、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ドデシル硫酸ナトリウム、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、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ドクセートナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、リゾチーム、および酢酸ビニルおよびビニルピロリドンのランダムコポリマーからなる群より選択される、使用。

【請求項 5 4】

10

20

30

40

50

被験者が、発作、気分障害、外傷後ストレス症候群（PTSD）、双極性障害、躁病、うつ、人格障害、双極性気分不安定、分裂病、精神病、双極性スペクトル障害、および急速交代型双極性障害からなる群より選択される状態を有する、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 5 5】

被験者が、他の薬剤によって適切に制御されていない気分障害または双極性気分障害を有する、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 5 6】

被験者が肥満のために処置されている、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 5 7】

被験者がアルコール依存症のために処置されている、請求項 5 3 記載の使用。

10

【請求項 5 8】

被験者がニコチン嗜癖のために処置されている、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 5 9】

被験者が薬物嗜癖のために処置されている、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 6 0】

被験者が望ましくない嗜癖行動のために処置されている、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 6 1】

被験者が偏頭痛のために処置されている、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 6 2】

被験者が神経障害性疼痛軽減のために処置されている、請求項 5 3 記載の使用。

20

【請求項 6 3】

被験者が本態性振戦のために処置されている、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 6 4】

被験者が群発性頭痛のために処置されている、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 6 5】

被験者がヒトである、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 6 6】

ナノ粒子状トピラメート組成物の有効平均粒径が、1900 nm未満、1800 nm未満、1700 nm未満、1600 nm未満、1500 nm未満、1400 nm未満、1300 nm未満、1200 nm未満、1100 nm未満、1000 nm未満、900 nm未満、800 nm未満、700 nm未満、600 nm未満、500 nm未満、400 nm未満、300 nm未満、250 nm未満、200 nm未満、150 nm未満、140 nm未満、130 nm未満、120 nm未満、110 nm未満、100 nm未満、90 nm未満、80 nm未満、70 nm未満、60 nm未満、および50 nm未満からなる群より選択される、請求項 5 3 記載の使用。

30

【請求項 6 7】

トピラメート粒子の少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%が有効平均粒径より小さい粒径を有する、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 6 8】

トピラメートが、結晶相、アモルファス相、および半結晶相からなる群より選択される、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 6 9】

組成物が、経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所（local）、口腔内、鼻、および局所（topical）投与からなる群より選択される投与のために製剤される、請求項 5 3 記載の使用。

40

【請求項 7 0】

組成物が一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、またはその組み合わせをさらに含む、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 7 1】

トピラメートが、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた、他の賦形剤を含まない合計乾燥重量に基づき、99.5重量% ~ 0.001重量%、95重量% ~ 0.1重量%、および90重量% ~ 0.5重量% からなる群より選択される量で存在する、請求項 5 3 記載

50

の使用。

【請求項 7 2】

少なくとも一つの表面安定剤が、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた、他の賦形剤を含まない合計乾燥重量に基づき、0.5重量% ~ 99.999重量%、5.0重量% ~ 99.9重量%、および10重量% ~ 99.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 7 3】

少なくとも二つの表面安定剤を含む、請求項 5 3 記載の使用。

【請求項 7 4】

表面安定剤としてヒプロメロース、ドクセートナトリウム、またはその組み合わせを含む、請求項 5 3 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本発明は、2003年1月31日出願の米国仮出願第60/444,377号；2003年6月12日出願の米国仮出願第60/477,789号；および2003年10月16日出願の米国仮出願第60/511,318号の恩典を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、トピラメートと、好ましくは薬物の表面に吸着または結合されている少なくとも一つの表面安定剤とを含む、ナノ粒子状組成物に関する。ナノ粒子状トピラメート粒子は約2000nm未満の有効平均粒径を有する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

A. ナノ粒子状組成物に関する背景

米国特許第5,145,684号（「'684号特許」）に最初に記載されたナノ粒子状組成物は、その表面に非架橋表面安定剤を吸着または結合している、難溶性の治療または診断薬からなる粒子である。'684号特許はトピラメートのナノ粒子状組成物については記載していない。

【0004】

ナノ粒子状組成物の製造法は、例えば、米国特許第5,518,187号および第5,862,999号、いずれも「Method of Grinding Pharmaceutical Substances」；米国特許第5,718,388号、「Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances」；ならびに米国特許第5,510,118号、「Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles」に記載されている。

【0005】

ナノ粒子状組成物は、例えば下記においても記載されており、これらはすべて参照として本明細書に特に組み込まれる。

米国特許第 5,298,262 号 “Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization;” 5,302,401 号 “Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization;” 5,318,767 号 “X-Ray Contrast Compositions Useful in

10

20

30

40

Medical Imaging;" 5,326,552 号 "Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants;" 5,328,404 号 "Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates;" 5,336,507 号 "Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation;" 5,340,564 号 "Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability;" 5,346,702 号 "Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization;" 5,349,957 号 "Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles;" 5,352,459 号 "Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization;" 5,399,363 および 5,494,683,号の両方 "Surface Modified Anticancer Nanoparticles;" 5,401,492 号 "Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents;" 5,429,824 号 "Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer;" 5,447,710 号 "Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants;" 5,451,393 号 "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging;" 5,466,440 号 "Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays;" 5,470,583 号 "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation;" 5,472,683 号 "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" 5,500,204 号 "Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" 5,518,738 号 "Nanoparticulate NSAID Formulations;" 5,521,218 号 "Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents;" 5,525,328 号 "Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" 5,543,133 号 "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles;" 5,552,160 号 "Surface Modified NSAID Nanoparticles;" 5,560,931 号 "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids;" 5,565,188 号 "Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles;" 5,569,448 号 "Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions;"

5,571,536 号 “Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids;” 5,573,749 号 “Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;” 5,573,750 号 “Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents;” 5,573,783 号 “Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats;” 5,580,579 号 “Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers;” 5,585,108 号 “Formulations of Oral
10
Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays;” 5,587,143 号 “Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions;” 5,591,456 号 “Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer;” 5,593,657 号 “Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers;” 5,622,938 号 “Sugar Based Surfactant for Nanocrystals;” 5,628,981 号 “Improved Formulations of Oral
20
Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents;” 5,643,552 号 “Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;” 5,718,388 号 “Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances;” 5,718,919 号 “Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen;” 5,747,001 号 “Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions;” 5,834,025 号 “Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions;” 6,045,829 “Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers;” 6,068,858 号 “Methods
30
of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers;” 6,153,225 号 “Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen;” 6,165,506 号 “New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen;” 6,221,400 号 “Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors;” 6,264,922 号 “Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions;” 6,267,989 号 “Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in
40
Nanoparticle Compositions;” 6,270,806 号 “Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface

Stabilizers for Nanoparticulate Compositions;” 6,316,029 号 “Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form,” 6,375,986 号 “Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate;” 6,423,814 号 “Bioadhesive nanoparticulate compositions having cationic surface stabilizers;” 6,431,478 号 “Small Scale Mill;” 6,432,381 号 “Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract;” 6,582,285 号 “Apparatus for Sanitary Wet Milling,” 6,592,903 号 “Nanoparticulate Dispersions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate,” and 6,656,504 号 “Nanoparticulate Compositions Comprising Amorphous Cyclosporine and Methods of Making and Using Such Compositions ”

10

【 0 0 0 6 】

加えて、「制御放出ナノ粒子状組成物」についての2002年1月31日公開の米国特許出願第20020012675 A1および「材料を製粉するためのシステムおよび方法」についてのWO 02/098565は、ナノ粒子状活性物質組成物を記載しており、これは参照として本明細書に特に組み込まれる。これらの参考文献はどれもトピラメートのナノ粒子状組成物については記載していない。

20

【 0 0 0 7 】

アモルファス小粒子組成物が、例えば下記に記載されている。

米国特許第 4,783,484 号 “Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent;” 4,826,689 号 “Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds;” 4,997,454 号 “Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds;” 5,741,522 号 “Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods;” および 5,776,496, 号 “Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter.”

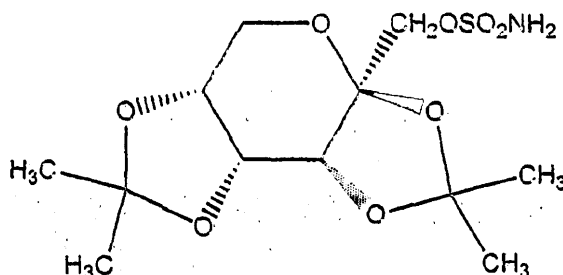
30

【 0 0 0 8 】

B. トピラメートに関する背景

トピラメートは、スルファメート置換単糖で、化学的には2,3:4,5-ジ-O-イソプロピリデン-β-D-フルクトピラノーススルファメートと命名されており、分子式 $C_{12}H_{21}NO_8S$ 、分子量339.36、および下記の構造式を有する：

40



【 0 0 0 9 】

50

トピラメートの水への溶解度は9.8mg/mLである。トピラメートは、水酸化ナトリウムまたはリン酸ナトリウムを含むpH9から10のアルカリ溶液中に最も溶解する。トピラメートはアセトン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、およびエタノールには自由に溶解する。Physicians' Desk Reference, 57th Edition, pp. 2501 (2003)を参照されたい。トピラメートは苦味を有する白色結晶性粉末である。

【0010】

トピラメートは抗てんかん薬としての使用が意図される鎮痙薬である。トピラメートは部分発症および全身発作の両方を予防するはたらきをするため、広域抗てんかん薬(AED)と考えられている。てんかんは再発性で誘因のない発作、または患者の意識、動き、もしくは行動を変化させうる脳の電氣的障害によって特徴付けられる慢性的状態である。発作は脳内の発生部位によって、部分的または全身性のいずれかとして特徴付けられる。てんかんは230万人のアメリカ人が罹患していると推定され、米国で毎年約181,000人が新しくてんかんの診断を受けている。<http://www.pharmaceuticalonline.com>を参照されたい。

10

【0011】

トピラメートは他の鎮痙薬または気分調節薬とは化学的に無関係である。トピラメートは5つの作用機序を有すると思われる。それは、ナトリウムチャンネルの遮断(伝統的てんかんの多くと同様)、GABA-a受容体の増強(抑制性神経伝達物質)、グルタミン酸受容体の阻害効果、L-型高電位カルシウムイオンチャンネルの阻害、およびダイアモックス型効果である。トピラメートの機能におけるこれらの機序の相対的重要性は明らかにされていないが、いかなる他のAEDも単独でこれらの5つの性質を有するものはないと思われる。

20

【0012】

特に、トピラメートは脳内の電氣的活性を阻害する化学物質を増強する一方で、活性を高める他の物質を阻害する。したがって、トピラメートは脳内の電氣的活性のバランスをとるのを助けて、発作の頻度を低下させると考えられる。培養ニューロンにおけるトピラメートの効果についての電気生理学および生化学試験により、トピラメートの抗てんかん効果に寄与すると考えられる3つの性質が明らかにされている。第一に、ニューロンの持続的脱分極によって繰り返し誘発される活動電位がトピラメートによって時間依存的に遮断され、状態依存的ナトリウムチャンネル遮断作用が示唆される。第二に、トピラメートはγ-アミノ酪酸(GABA)がGABA_A受容体を活性化する頻度を高め、かつ塩化物イオンのニューロン内へのフラックスを誘導するGABAの能力を増強し、トピラメートがこの抑制性神経伝達物質の活性を強化することが示唆される。第三に、トピラメートは興奮性アミノ酸(グルタミン酸)受容体のカイニン酸/AMPA(γ-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサール-4-プロピオン酸、非NMDA)サブタイプを活性化するカイニン酸の能力に拮抗するが、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体サブタイプにおけるNMDAの活性に明白な影響は持たない。

30

【0013】

新しくてんかんと診断された患者は常に、発作を治療するために複数の薬剤を処方される。<http://www.pharmaceuticalonline.com>を参照されたい。最近の試験の結果より、トピラメートは単独型治療薬として用いた場合でも、新しく診断されたてんかん患者の発作を制御する上で著しい効果を有することが明らかである。「New Study Shows TOPAMAX(登録商標) Used Alone Helps Many Newly-Diagnosed Epilepsy Patients Achieve Seizure Control」、<http://www.pharmaceuticalonline.com>(2002年12月11日)を参照されたい。現在、トピラメートは様々な発作タイプの補助的(追加型)治療として世界中で承認されている。加えて、30以上の国がてんかんの単独型(単剤療法)治療としての使用も認めている。米国では2002年10月に米食品医薬品局にこの使用について出願されている。承認されれば、トピラメートは小児および成人の部分および全身両方の強直間代発作に対する初期単剤療法のために指示される最初のAEDとなる。同上。

40

【0014】

トピラメートはリチウムおよび/または他の気分安定剤に反応しなかった双極性気分障

50

害の一部の患者において有効であると思われる。躁病への切りかわり、または病相交代の速度もしくは強度増大のため、あるいは混合状態の発生のため、いかなる抗うつ剤にも耐容できなかった一部の患者が、トピラメートを服用すると、抗うつ剤の治療的用量に耐容性を示した。場合によってトピラメート療法に伴う体重減少は、他の気分安定剤を服用中に体重が増加した個人にとっては有用である。いくつかの試験で、トピラメートを服用している人の20～50%で体重が減少した。

【0015】

トピラメートはてんかん以外の適応症にも用いられる。トピラメートの最も一般的な使用として、偏頭痛の予防がある。他のいくつかのAEDほど一般的ではないが、トピラメートは神経障害性疼痛寛解のために用いられる。一部の患者群、例えば糖尿病患者において、体重減少の可能性があることは望ましく、したがってそれが糖尿病性神経障害性疼痛の治療用薬剤として本剤を試験する主な理由であると考えられる。トピラメートは非盲検試験において本態性振戦を治療するために有用であることも明らかにされている。加えて、トピラメートは複数の小規模試験で群発性頭痛において有効であることが示されている。最後に、トピラメートは精神科医も用いている。Lancetの最近の記事は、アルコール依存患者の禁酒を助けるために本剤を用いる際の実質的利益を示した。Johnson et al., 「Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial」, Lancet, 361(9370): 1666-7 (May 17, 2003)参照。

【0016】

トピラメートはTOPAMAX (登録商標) (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ) として市販されている。TOPAMAX (登録商標) は様々なサイズの錠剤ならびに嚥下できない患者に用いることができるスプリンクル剤形で入手可能である。本剤は典型的には1日2回投与する。TOPAMAX (登録商標) (トピラメート) は経口投与用の25mg、100mg、および200mg円形錠剤として入手可能である。錠剤は下記の不活性成分を含む：ラクトース水和物、化デンブン、微結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、精製水、カルナウパろう、ヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコール、合成酸化鉄(100および200mg錠)、およびポリソルベート80。Physicians' Desk Reference, 57th Edition, pp. 2501 (2003)。

【0017】

TOPAMAX (登録商標) は米国において、部分発症発作、原発性全身強直間代発作を有する成人および2～16歳の小児、ならびにレノックス症候群に関連する発作を有する2歳以上の患者の補助的療法として指示される。

【0018】

TOPAMAX (登録商標) の最大血漿濃度は、400mgを経口投与した後約2時間で現れる。錠剤からのTOPAMAX (登録商標) の相対バイオアベイラビリティは、溶液と比較して約80%である。TOPAMAX (登録商標) のバイオアベイラビリティは食物による影響を受けない。Physicians' Desk Reference at 2502。

【0019】

TOPAMAX (登録商標) の薬物動態は、試験した用量範囲(200から800mg/日)で一次であり、血漿濃度が用量に比例して増大する。単回または複数回投与後の平均血漿排出半減期は21時間である。定常状態は正常な腎機能を有する患者では4日で到達する。同上。

【0020】

TOPAMAX (登録商標) は大々的に代謝されることはなく、主に未変化のまま尿中に排出される(投与量の約70%)。全体として、ヒトにおける経口投与後の経口血漿クリアランスは約20から30mL/分である。同上。

【0021】

補助的療法として推奨されるTOPAMAX (登録商標) の1日全用量は2回に分割して400mg/日である。部分発症発作の成人の試験において、1日用量200mg/日は相反する効果を有し、400mg/日よりも効果が低い。治療を25～50mg/日で始めた後、増分25～50mg/週で有効用量に滴定することが推奨される。同上。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 2 】

部分発症発作、原発性全身強直間代発作、およびレノックス症候群に関連する発作の補助的療法として用いるTOPAMAX（登録商標）の臨床試験において、小児で最もよく観察される副作用には過度の傾眠、食欲不振、疲労、神経質、集中/注意困難、体重減少、攻撃的反応および記憶困難が含まれていた。成人では、最も一般的な副作用は眠気、めまい、協調低下、言語困難、思考緩慢（精神運動緩慢）、かすみ目、複視、記憶困難および感覚の変化であった。しかし、これらの作用は一般には一時的である。Physicians' Desk Reference at 2502-03。

【 0 0 2 3 】

TOPAMAX（登録商標）では、骨髄の既知の問題がなく、また肝異常の発生率が非常に低く、以前に肝異常を有していた患者に明らかに限定されるなど、古いAEDで見られる、より重篤な副作用の多くが見られない。本剤はかなり一般的な腎石の副作用を有する（1～2%の間）。本剤は、統計学的に証明された体重減少傾向を有する、わずか二つのAEDの一つでもある（もう一つはフェルバメートである）。他の副作用には、味覚、特に炭酸飲料の味の変化、四肢の刺痛、および時として精神機能障害が含まれる。最後の副作用は投与の進度に大きく依存し、低用量で開始して、ゆっくり進める患者では比較的発生頻度が低い。投薬の進め方は、患者および現在処方されている他の薬剤に基づいて、個別に考えなければならない。

10

【 0 0 2 4 】

下記の有害事象は5%以上の患者でトピラメートに関連して発生する：失調症、集中障害、錯乱、めまい、疲労、知覚異常、傾眠および思考障害。トピラメートは激昂および情動不安定（異常行動として現れることもある）ならびにうつを引き起こすこともある。低頻度の有害作用には、健忘、食欲不振、失語、複視、悪心、眼振、言語障害、味覚変化、異常視力、および体重減少が含まれる。トピラメートは腎石症（腎石の形成）のリスクを高める。

20

【 0 0 2 5 】

当技術分野において、投与頻度を減らし、臨床での有効性を改善し、副作用を減らすことができるトピラメート製剤が必要とされている。本発明はこれらの必要性を満たすものである。

【 発明の開示 】

30

【 0 0 2 6 】

発明の概要

本発明は、トピラメートを含むナノ粒子状組成物に関する。組成物はトピラメートと、好ましくはトピラメート粒子の表面に吸着または結合されている少なくとも一つの表面安定剤とを含む。ナノ粒子状トピラメート粒子は約2ミクロン未満の有効平均粒径を有する。

【 0 0 2 7 】

本発明のもう一つの局面は、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物を含む薬学的組成物を目的とする。薬学的組成物は好ましくはトピラメート、少なくとも一つの表面安定剤、少なくとも一つの薬学的に許容される担体、および任意の所望の賦形剤を含む。

40

【 0 0 2 8 】

本発明は、トピラメートの伝統的剤形に比べて薬学的性質が改善されたトピラメート組成物も目的とする。特に、本発明のナノ粒子状トピラメート製剤は、より低用量および/または低頻度の投与で同じ治療効果をもたらすことができる。そのような低用量は、薬物の有害作用を減少または除去することができるため、好ましい。加えて、そのような低用量は剤形のコストを引き下げ、患者のコンプライアンスを高めることもできる。

【 0 0 2 9 】

さらにもう一つの態様において、本発明は、生体接着性ナノ粒子状トピラメート製剤を目的とする。そのような組成物は、経口投与すると、腸管に接着して吸収のための時間を延長し、それにより剤形の有効性を高める。

50

【0030】

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物の他の利点は本明細書に記載されている。

【0031】

本発明は、ナノ粒子状トピラメート組成物の製造法をさらに開示する。そのような方法は、トピラメートと少なくとも一つの表面安定剤とをナノ粒子状トピラメート組成物を提供するのに十分な時間および条件下で接触させる段階を含む。一つまたは複数の表面安定剤は、トピラメートの粒径縮小の前、好ましくは縮小中、または縮小後のいずれかにトピラメートと接触させることができる。

【0032】

本発明は、発作、気分障害、外傷後ストレス症候群(PTSD)、双極性障害、躁病(急性躁病、重度治療抵抗性躁病、双極性躁病などのすべての型)、うつ、人格障害、双極性気分不安定、分裂病、精神病、双極性スペクトラム障害、急速交代型(rapid-cycling)双極性障害などであるが、これらに限定されることはない状態に対する、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物を用いた治療法も目的とする。本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、リチウム、ラモトリジン、ガバペンチン、および/または他の気分安定剤などの他の薬剤で十分に制御されなかった気分障害または双極性気分障害の患者を治療するためにも有用である。

10

【0033】

本発明の他の態様において、ナノ粒子状トピラメート組成物は、例えば、偏頭痛、神経障害性疼痛軽減、本態性振戦、群発性頭痛、ならびにアルコール依存、ニコチン嗜癖、薬物嗜癖、および食物嗜癖などの嗜癖行動を治療または予防する際に有用である。

20

【0034】

最後に、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、特に食事制限および運動によって患者を理想的体重とするのに失敗した場合の、体重減少を達成するために有用である。

【0035】

前述の一般的説明ならびに下記の図面の簡単な説明および詳細な説明はいずれも例示および説明のためのものであり、特許請求する発明のさらなる説明を提供することを意図している。他の目的、利点、および新規の特徴は、当業者であれば下記の発明の詳細な説明から容易に明らかになると思われる。

【0036】

発明の詳細な説明

30

本発明は、トピラメートを含むナノ粒子状組成物を目的とする。組成物はトピラメートと、好ましくは薬物の表面に吸着または結合されている少なくとも一つの表面安定剤とを含む。ナノ粒子状トピラメート粒子は約2ミクロン未満の有効平均粒径を有する。

【0037】

'684号特許において教示されるとおり、表面安定剤と活性物質とのすべての組み合わせから安定なナノ粒子状トピラメート製剤が得られるわけではない。驚くことに、安定なナノ粒子状トピラメート製剤を製造可能であることが判明した。

【0038】

現行のトピラメート製剤は、下記の問題を抱えている：(1)薬物の溶解性が低いことにより、バイオアベイラビリティが比較的低下する；(2)投与を毎日数回繰り返さなければならない；および(3)本剤の現行の剤形には様々な副作用が伴う。

40

【0039】

本発明は、先行技術のトピラメート製剤が直面した問題を克服する。特に、本発明のナノ粒子状トピラメート製剤は下記の利点を提供すると考えられる：(1)速やかな作用開始；(2)投与頻度低下の可能性；(3)従来のトピラメートの微結晶製剤に比べて、同じ薬学的効果を得るために必要とされるトピラメートの用量が低い；(4)低粘度の液体ナノ粒子状トピラメート剤形を製造することができる；(5)粘度が低い液体ナノ粒子状トピラメート組成物について、消費および消化が容易な軽い製剤との認識があるため、被検者のコンプライアンスがよい；(6)粘度が低い液体ナノ粒子状トピラメート組成物につ

50

いて、カップまたはシリンジを用いることができるため、投薬が容易；(7) バイオアベイラビリティ上昇；(8) 食後に投与した場合と絶食状態で投与した場合とで、ナノ粒子状トピラメート組成物の薬物動態特性は実質的に類似である；(9) 食後に投与した場合と絶食状態で投与した場合とで、ナノ粒子状トピラメート組成物は生物学的に同等；(10) ナノ粒子状トピラメート組成物はトピラメートの伝統的剤形に比べて、 T_{max} 、 C_{max} 、およびAUC特性などの薬物動態特性が改善されている可能性がある；(11) トピラメート組成物は、容易に再分散する乾燥剤形に製剤することができる；(12) 本発明の組成物に含まれるナノ粒子状トピラメート粒子は投与後にすぐれた再分散性を示す；(13) ナノ粒子状トピラメート組成物は好ましくは、トピラメートの従来微結晶剤形に比べて、高い溶解速度を示す；(14) 生体接着性トピラメート製剤は腸管、または所望の適用部位を被覆し、一定期間保持して、それにより薬物の有効性を高め、同時に投与頻度を除去または低下させることができる；(15) ナノ粒子状トピラメート組成物は他の活性物質と共に用いることができる；(16) ナノ粒子状トピラメート組成物は滅菌ろ過することができる；(17) ナノ粒子状トピラメート組成物は、より高い用量負荷(dose loading)や、錠剤または液体投与量が少ないなどの、経口、静脈内、皮下、または筋肉内注射のための改善された性能特性を示す可能性がある；(18) ナノ粒子状トピラメート組成物は、非経口投与に適している；および(19) ナノ粒子状トピラメート組成物は有機溶媒または極端なpHを必要としない。

10

【0040】

本発明を、下記および出願の全体を通じて示すいくつかの定義を用いて本明細書に記載する。

20

【0041】

本明細書において用いられる「約」は、当業者には理解されると思われ、それが用いられる文脈上である程度変動することになる。それが用いられる文脈を考慮して、当業者にとって明確でない用語の使用がある場合、「約」は特定の用語のプラスまたはマイナス10%までを意味する。

【0042】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される」とは、正常な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わず、妥当な損益比に相応の、ヒトおよび動物の組織に接触しての使用に適した化合物、材料、組成物、および/または剤形を意味する。

30

【0043】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される塩」とは、親化合物がその酸性または塩基性塩を形成することにより修飾された誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが含まれるが、これらに限定されることはない。薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性無機または有機酸から形成される、親化合物の通常非毒性塩または4級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような通常非毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸由来のもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸(pamoic acid)、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製された塩が含まれる。

40

【0044】

安定な薬物粒子に関して本明細書において用いられる「安定」には、下記のパラメータの一つまたは複数が含まれるが、これらに限定されることはない：(1) トピラメート粒子は経時的に、粒子間引力により目に見えて凝集もしくは塊化する、または粒径が著しく増大することはない；(2) トピラメート粒子の物理的構造は、アモルファス相から結晶相への転換などにより、経時変化することはない；(3) トピラメート粒子は化学的に

50

安定である；および/または(4)トピラメートは、本発明のナノ粒子調製中に、トピラメートの融点以上の加熱段階にかけられていない。

【0045】

「従来の活性物質または薬物」とは、活性物質の非ナノ粒子状組成物または可溶化された活性物質もしくは薬物を意味する。非ナノ粒子状活性物質は、約2ミクロンよりも大きい有効平均粒径を有する、すなわち活性物質粒子の少なくとも50%が約2ミクロンよりも大きい粒径を有する。(本明細書において定義されるナノ粒子状活性物質は約2ミクロン未満の有効平均粒径を有する。)

【0046】

薬物用量に関して本明細書において用いられる「治療上有効な量」は、そのような治療を必要とする被検者のかなりの数で、そのために薬物を投与する特定の薬理反応を提供する用量を意味する。特定の場合に特定の被検者に投与された「治療上有効な量」は、当業者によりそのような用量が「治療上有効な量」と考えられるとしても、本明細書に記載の疾患を治療する際に必ずしも有効であるとは限らないことが強調される。薬物用量は、特定の場合に、経口用量として、または血中で測定した薬物レベルに関して評価されることがさらに理解されるべきである。

10

【0047】

A. 本発明のナノ粒子状トピラメート組成物の好ましい特徴

1. 速やかな作用開始

従来のトピラメート製剤の使用は作用開始が遅いため理想的ではない。それに対して、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物はより速い治療効果を示す。

20

【0048】

トピラメートはTOPAMAX(登録商標)(Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ)として市販されている。TOPAMAX(登録商標)(トピラメート)は経口投与用の25mg、100mg、および200mg円形錠剤として入手可能である。Physicians' Desk Reference, 57th Edition, pp. 2501 (2003)参照。TOPAMAX(登録商標)の最大血漿濃度は、400mgを経口投与した後約2時間で現れる。Physicians' Desk Reference at 2502参照。

【0049】

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物を経口剤形(例えば、TOPAMAX(登録商標)の剤形)に製剤する場合、ナノ粒子状トピラメートの最大血漿濃度は約2時間未満で得ることができる(T_{max})。本発明の他の態様において、ナノ粒子状トピラメートの最大血漿濃度は約110分未満、約100分未満、約90分未満、約80分未満、約70分未満、約60分未満、約50分未満、約40分未満、約30分未満、約25分未満、約20分未満、約15分未満、約10分未満、約5分未満、または約3分未満で得ることができる。

30

【0050】

2. 投与頻度および投与量

補助的療法として推奨されるTOPAMAX(登録商標)の1日全用量は2回に分割して400mg/日である。部分発症発作の成人の試験において、1日用量200mg/日は相反する効果を有し、400mg/日より効果が高い。Physicians' Desk Reference, 57th Edition, pp. 2502 (2003)参照。

40

【0051】

てんかん以外の状態を治療するためのトピラメートの用量は、より低い傾向にある。

【0052】

これとは対照的に、本発明のトピラメート組成物は、液体分散物、散剤、噴霧剤、固体再分散製剤、軟膏、クリームなどの剤形で、低頻度および低用量で投与することができる。本発明において有用な製剤の例示的な型には、ナノ粒子状トピラメートの液体分散物、ゲル、エアロゾル(肺および鼻用)、軟膏、クリーム、固体剤形などが含まれるが、これらに限定されることはない。トピラメート粒子の粒径が小さいことにより、確実に吸収量が増加し、生体接着性トピラメート組成物の場合、従来のトピラメート製剤剤形に比べてトピラメートが所望の適用部位に長期間保持されるため、低用量を用いることができる。

50

【 0 0 5 3 】

本発明の一つの態様において、ナノ粒子状トピラメート組成物の治療上有効な量は、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の治療上有効な量の1/6、1/5、1/4、1/3、または1/2である。

【 0 0 5 4 】

3. 低粘度

従来の微結晶または非ナノ粒子状トピラメート組成物の液体剤形は、比較的大量の、粘性が高い物質であると予想され、これは患者集団にあまり許容されないと思われる。さらに、粘性溶液はシリンジをゆっくり押す必要があり、管材料に粘着しうるため、非経口投与においては問題となる可能性がある。加えて、トピラメートなどの水難溶性活性物質の従来の製剤は、主に水溶性の高い物質で用いられる静脈内投与技術には安全でない傾向がある。

10

【 0 0 5 5 】

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物の液体剤形は、従来のトピラメート微結晶化合物の液体剤形に比べて著しい利点を提供する。本発明のナノ粒子状トピラメート組成物の液体剤形の低粘度および滑らかな質感は、調製および使用の両方で有利となる。これらの利点には、例えば下記が含まれる：(1)消費および消化が容易な軽い製剤との認識があるため、被検者のコンプライアンスがよい；(2)カップまたはシリンジを用いることができるため、投薬が容易；(3)高濃度のトピラメートを製剤できる可能性があるため、用量が少なくなり、したがって被検者が消費する量が減少する；および(4)全般的な製剤上の問題が容易である。

20

【 0 0 5 6 】

消費が容易な液体トピラメート剤形は、幼少の患者、末期患者、および高齢患者を考える場合に、特に重要である。粘性またはざらざらの製剤、および比較的少量での投与を必要とするものは、これらの患者集団にはあまり耐容されない。液体経口剤形は、幼児や高齢者などの、錠剤の消費が困難な患者集団のために、特に好ましいと考えられる。

【 0 0 5 7 】

本発明のナノ粒子状トピラメートの液体剤形の粘度は好ましくは、ほぼ同じトピラメート濃度 (/ml) で、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の液体経口剤形の約1/200未満、約1/175未満、約1/150未満、約1/125未満、約1/100未満、約1/75未満、約1/50未満、または約1/25未満である。

30

【 0 0 5 8 】

典型的に、本発明の液体ナノ粒子状トピラメート剤形の、ずり速度0.1 (1/s)での粘度は、約2000mPa・sから約1mPa・s、約1900mPa・sから約1mPa・s、約1800mPa・sから約1mPa・s、約1700mPa・sから約1mPa・s、約1600mPa・sから約1mPa・s、約1500mPa・sから約1mPa・s、約1400mPa・sから約1mPa・s、約1300mPa・sから約1mPa・s、約1200mPa・sから約1mPa・s、約1100mPa・sから約1mPa・s、約1000mPa・sから約1mPa・s、約900mPa・sから約1mPa・s、約800mPa・sから約1mPa・s、約700mPa・sから約1mPa・s、約600mPa・sから約1mPa・s、約500mPa・sから約1mPa・s、約400mPa・sから約1mPa・s、約300mPa・sから約1mPa・s、約200mPa・sから約1mPa・s、約175mPa・sから約1mPa・s、約150mPa・sから約1mPa・s、約125mPa・sから約1mPa・s、約100mPa・sから約1mPa・s、約75mPa・sから約1mPa・s、約50mPa・sから約1mPa・s、約25mPa・sから約1mPa・s、約15mPa・sから約1mPa・s、約10mPa・sから約1mPa・s、または約5mPa・sから約1mPa・sである。そのような粘度は被検者の消費にとって非常に魅力的で、全体として被検者のコンプライアンス向上につながると考えられる。

40

【 0 0 5 9 】

粘度は濃度と温度に依存する。典型的に、濃度が高いほど粘度も高くなるが、温度が高いほど粘度は低くなる。前述の定義の粘度とは、約20 で測定した値を意味する。(20の水の粘度が1mPa・sである。)本発明は異なる温度で測定した同等の粘度を含む。

【 0 0 6 0 】

50

本発明のもう一つの重要な局面は、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は混濁していないことである。本明細書において用いられる「混濁」とは、裸眼で見ることができる粒状物質の性状、または「ざらざら」と感じることができる性状を意味する。本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、水と同じくらい容易に容器から注ぎ出す、または取り出すことができるが、非ナノ粒子状または可溶化トピラメートの液体剤形は、著しく「鈍重」な特徴を示すと予想される。

【0061】

本発明の液体剤形は、いかなる量で投与するためにも製剤することができるが、好ましくは、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の液体剤形と同等またはそれよりも少量で製剤する。

【0062】

4. 高いバイオアベイラビリティ

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、好ましくは、同じ用量で投与した従来のトピラメート組成物と比べて、高いバイオアベイラビリティを示し、必要とする用量が少ない。

【0063】

トピラメートを含むいかなる薬物も、有害副作用を有しうる。したがって、従来のトピラメート組成物の高用量で観察されるものと同じ、またはそれよりも良好な治療効果を得ることができる、トピラメートの低用量が望まれる。ナノ粒子状トピラメート組成物は従来の非ナノ粒子状トピラメート製剤に比べて高いバイオアベイラビリティを示しうるため、そのような低用量は本発明のナノ粒子状トピラメート組成物によって実現することができ、すなわち所望の治療効果を得るために少量のトピラメートしか必要とされない可能性がある。

【0064】

錠剤からのTOPAMAX（登録商標）の相対バイオアベイラビリティは溶液に比べて約80%である。Physicians' Desk Reference at 2502参照。

【0065】

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物を経口剤形（例えば、TOPAMAX（登録商標）の剤形）に製剤する場合、ナノ粒子状トピラメート組成物の相対バイオアベイラビリティは、溶液に比べて好ましくは約80%を越えて大きい。本発明の他の態様において、ナノ粒子状トピラメート組成物の相対バイオアベイラビリティは、溶液に比べて好ましくは約85%を越えて大きい、約90%を越えて大きい、または約95%を越えて大きくてもよい。

【0066】

5. 本発明のナノ粒子状トピラメート組成物の薬物動態特性は、好ましくは組成物を摂取する被検者の食後または絶食状態に実質的に影響を受けない

本発明は、好ましくはトピラメートの薬物動態特性が組成物を摂取する被検者の食後または絶食状態に実質的に影響を受けない、ナノ粒子状トピラメート組成物を含む。これは、ナノ粒子状トピラメート組成物を食後に投与した場合と、絶食状態で投与した場合とで、吸収されるトピラメートの量またはトピラメート吸収の速度に実質的な差がないことを意味する。したがって、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、トピラメートの薬物動態への食物の影響を実質的に除去する。

【0067】

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物を食後に投与した場合と、絶食状態で投与した場合とで、その吸収における差は、好ましくは約100%未満、約90%未満、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約35%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、または約3%未満である。これは食後状態を維持するのが困難な患者を治療する際に、特に重要な特徴である。

【0068】

加えて、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物を食後に投与した場合と、絶食状態で投与した場合とで、その吸収速度（すなわち T_{max} ）における差は、好ましくは約100%未

10

20

30

40

50

満、約90%未満、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約3%未満であるか、または本質的に差がない。

【0069】

食物の影響を実質的に除去する剤形の利点には被検者の便宜の向上が含まれ、被検者が必ず食物と一緒に、または食物と別のいずれかで服用する必要がないため、それにより被検者のコンプライアンスが高まる。

【0070】

6. 本発明のナノ粒子状トピラメート組成物の再分散特性

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物のその他の特徴は、再分散したトピラメート粒子の有効平均粒径が約2ミクロン未満であるように、組成物が再分散することである。このことは、投与後に本発明の組成物中のナノ粒子状トピラメート粒子が実質的にナノ粒子サイズに再分散しなかった場合、その剤形はトピラメートをナノ粒子サイズに製剤することにより得られる利点を失っていると考えられるため、重要である。

【0071】

このことは、ナノ粒子状トピラメート組成物ではトピラメートの小さい粒径が有益であるためである。すなわち、ナノ粒子状トピラメート粒子が投与後に小さい粒径に再分散しない場合、「凝塊」または塊化したトピラメート粒子が形成される。そのような塊化粒子の形成により、剤形のバイオアベイラビリティは低下すると考えられる。

【0072】

さらに、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、ヒトまたは動物などの哺乳動物に投与すると、生物に適した水性媒質中での再構成によって示されるとおり、ナノ粒子状トピラメート粒子の劇的な再分散を示す。そのような生物に適した水性媒質は、媒質の生物への適切性の基礎となる、所望のイオン強度およびpHを示すいかなる水性媒質であってもよい。所望のpHおよびイオン強度は、ヒトの体で見られる生理学的状態の典型的なものである。そのような生物に適した水性媒質は、例えば、所望のpHおよびイオン強度を示す、水性電解質溶液、あるいはいかなる塩、酸、もしくは塩基、またはその組み合わせの水溶液であってもよい。

【0073】

生物に適したpHは当技術分野において公知である。例えば、胃では、pHは2よりもわずかに下（典型的には1よりも上）から4または5までの範囲である。小腸では、pHは4から6の範囲で、結腸では、6から8の範囲でありうる。生物に適したイオン強度も当技術分野において公知である。絶食状態の胃液は約0.1Mのイオン強度を有する一方で、絶食状態の腸液は約0.14のイオン強度を有する。例えば、Lindah et al., 「Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women」, Pharm. Res., 14(4): 497-502 (1997)参照。

【0074】

試験溶液のpHおよびイオン強度は特定の化学物質含有量よりも重要であると考えられる。したがって、適当なpHおよびイオン強度の値は、強酸、強塩基、塩、単一または複数の共役酸-塩基対（すなわち、弱酸およびその酸の対応する塩）、一価および多価電解質などの多くの組み合わせを通じて得ることができる。

【0075】

代表的電解質溶液は、濃度が約0.001から約0.1Mの範囲のHCl溶液、および濃度が約0.001から約0.1Mの範囲のNaCl溶液、ならびにその混合物でありうるが、これらに限定されることはない。例えば、電解質溶液は、約0.1M以下のHCl、約0.01M以下のHCl、約0.001M以下のHCl、約0.1M以下のNaCl、約0.01M以下のNaCl、約0.001M以下のNaCl、およびその混合物でありうるが、これらに限定されることはない。これらの電解質溶液のうち、0.01M HClおよび/または0.1M NaClが、近位胃腸管のpHおよびイオン強度状態のため、絶食したヒトの生理学的状態の最も典型的なものである。

【0076】

10

20

30

40

50

0.001M HCl、0.01M HCl、および0.1M HClの電解質濃度はそれぞれpH3、pH2、およびpH1に対応する。したがって、0.01M HCl溶液は胃で見られる典型的酸性状態を擬似するものである。0.1M NaCl溶液は、胃腸液を含む全身で見られるイオン強度の妥当な近似を提供するが、ヒトGI管内の食後状態を擬似するために0.1Mよりも高い濃度を用いることもできる。

【0077】

所望のpHおよびイオン強度を示す、塩、酸、塩基またはその組み合わせの例示的溶液には、リン酸/リン酸塩+塩化物のナトリウム、カリウムおよびカルシウム塩、酢酸/酢酸塩+塩化物のナトリウム、カリウムおよびカルシウム塩、カルボン酸/カルボン酸塩+塩化物のナトリウム、カリウムおよびカルシウム塩、ならびにクエン酸/クエン酸塩+塩化物のナトリウム、カリウムおよびカルシウム塩が含まれるが、これらに限定されることはない。

10

【0078】

本発明の他の態様において、本発明の再分散したトピラメート粒子（水性の生物に適した、または任意の他の適当な媒質に再分散した）は、光散乱法、顕微鏡、または他の適当な方法で測定して、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約150nm未満、約100nm未満、約75nm未満、または約50nm未満の有効平均粒径を有する。

20

【0079】

「約2000nm未満の有効平均粒径」とは、前述の技術により測定したとき、トピラメート粒子の少なくとも50重量%が有効平均未満、すなわち約2000nm、1900nm、1800nm未満などの粒径を有することを意味する。好ましくは、トピラメート粒子の少なくとも約70%、約90%、約95%、または約99%が有効平均未満、すなわち約2000nm、1900nm、1800nm、1700nm未満などの粒径を有する

【0080】

再分散性は、当技術分野において公知のいかなる適当な手段を用いて試験することもできる。例えば、米国特許第6,375,986号「Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate」の実施例の項参照。

30

【0081】

7. 生体接着性ナノ粒子状トピラメート組成物

本発明の生体接着性ナノ粒子状トピラメート組成物は、下記により詳細に記載する、少なくとも一つのカチオン表面安定剤を含む。トピラメートの生体接着性製剤は粘膜などの生体表面への並はずれた生体接着を示す。

【0082】

生体接着性ナノ粒子状トピラメート組成物の場合、「生体接着」という用語はナノ粒子状トピラメート組成物と生体基質（すなわち、胃腸ムチン、肺組織、鼻粘膜など）との間の接着を記載するために用いられる。例えば、米国特許第6,428,814号「Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers」を参照されたく、これは参照として本明細書に特に組み込まれる。

40

【0083】

本発明の生体接着性トピラメート組成物は、組成物を生体表面に適用することが望ましいいかなる状況においても有用である。生体接着性トピラメート組成物は、好ましくは、ヒトの裸眼には不可視の連続で均一のフィルムにおける標的表面をコートする。

【0084】

生体接着性ナノ粒子状トピラメート組成物は、組成物の通過を遅らせ、いくつかのトピラメート粒子は粘膜細胞以外の組織にも接着し、したがってトピラメートへの曝露が長くなり、それにより投与した製剤の吸収およびバイオアベイラビリティを高めると考えられ

50

る。

【0085】

8. 本発明のナノ粒子状トピラメート組成物の薬物動態特性

本発明は、哺乳動物被検者に投与した場合に望ましい薬物動態特性を有する、ナノ粒子状トピラメートの組成物も提供する。本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、好ましくは従来の現在市販されているトピラメート、例えばTOPAMAX（登録商標）よりも好ましい薬物動態特性を有する。

【0086】

本明細書において用いられる、望ましい薬物動態特性とは、トピラメートの最初の投与後に評価される薬物動態特性である。組成物は下記に記載するいかなる様式でも製剤することができる。

10

【0087】

本発明の改善された、またはより好ましい薬物動態特性は、いくつかの異なる型の性状を有する。例えば、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物の改善されたpK特性は、従来のトピラメート製剤（すなわち、TOPAMAX（登録商標））と同じpK特性を示すが、それはより低い用量においてである。そのような改善されたpK特性は、1日1回投与などの、従来のトピラメート製剤に比べて低頻度の投与を必要とするトピラメート組成物にも対応すると考えられる。改善されたpK特性は、より速い活性発現および/またはより多量の薬物吸収（すなわち、より高いバイオアベイラビリティ）を示すこともある。本発明のナノ粒子状トピラメート組成物の改善されたpK特性は、患者の治療用量へのより有効または迅速な

20

【0088】

本発明の改善された、またはより好ましい薬物動態特性は、改善された T_{max} 、 C_{max} 、および/またはAUC特性も示しうる。

【0089】

本発明の一つの態様において、好ましくは、ナノ粒子状トピラメート組成物の投与した用量の T_{max} は従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物を同じ用量で投与した場合の値よりも小さい。本発明のもう一つの態様において、好ましくは、ナノ粒子状トピラメート組成物の C_{max} は従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物を同じ用量で投与した場合の値よりも

30

大きい。最後に、本発明のさらにもう一つの態様において、好ましくは、ナノ粒子状トピラメート組成物のAUCは従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物のAUCを同じ用量で投与した場合の値よりも大きい。

【0090】

本発明の好ましいナノ粒子状トピラメート組成物は、従来のTOPAMAX（登録商標）などの非ナノ粒子状トピラメート製剤との比較薬物動態試験において、従来の非ナノ粒子状トピラメート製剤が示した T_{max} の約100%未満、約90%未満、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、または約10%未満である T_{max} を示しうる。

【0091】

本発明の好ましいナノ粒子状トピラメート組成物は、従来のTOPAMAX（登録商標）などの非ナノ粒子状トピラメート製剤との比較薬物動態試験において、従来の非ナノ粒子状トピラメート製剤が示した C_{max} よりも約5%を越えて大きい、約10%を越えて大きい、約15%を越えて大きい、約20%を越えて大きい、約30%を越えて大きい、約40%を越えて大きい、約50%を越えて大きい、約60%を越えて大きい、約70%を越えて大きい、約80%を越えて大きい、約90%を越えて大きい、約100%を越えて大きい、約110%を越えて大きい、約120%を越えて大きい、約130%を越えて大きい、約140%を越えて大きい、または約150%を越えて大きい C_{max} を示しうる。

40

【0092】

本発明の好ましいナノ粒子状トピラメート組成物は、従来のTOPAMAX（登録商標）など

50

の非ナノ粒子状トピラメート製剤との比較薬物動態試験において、従来の非ナノ粒子状トピラメート製剤が示したAUCよりも約5%を越えて大きい、約10%を越えて大きい、約15%を越えて大きい、約20%を越えて大きい、約30%を越えて大きい、約40%を越えて大きい、約50%を越えて大きい、約60%を越えて大きい、約70%を越えて大きい、約80%を越えて大きい、約90%を越えて大きい、約100%を越えて大きい、約110%を越えて大きい、約120%を越えて大きい、約130%を越えて大きい、約140%を越えて大きい、または約150%を越えて大きいAUCを示しうる。

【0093】

所望の薬物動態特性を示すいかなる製剤も、本発明の方法による投与に適している。そのような特性を示す製剤の例示的な型は、ナノ粒子状トピラメートの液体分散物および固体剤形である。液体分散媒中のナノ粒子状トピラメートの溶解性が非常に低い場合、ナノ粒子状トピラメート粒子は懸濁粒子として存在する。トピラメート粒子が小さいほど、製剤が望ましい薬物動態特性を示す可能性が高い。

10

【0094】

9. 組み合わせ薬物動態特性組成物

本発明のさらにもう一つの態様において、所望の薬物動態特性を提供する第一のナノ粒子状トピラメート組成物を、所望の異なる薬物動態特性を示す、少なくとも一つの他のトピラメート組成物と同時投与する、逐次投与する、または組み合わせる。三つ以上のトピラメート組成物を同時投与する、逐次投与する、または組み合わせることもできる。第一のトピラメート組成物はナノ粒子サイズを有する一方で、別の一つまたは複数のトピラメート組成物はナノ粒子状であっても、可溶化されていてよく、または従来の微粒子サイズを有していてもよい。

20

【0095】

例えば、第一のトピラメート組成物は、短い T_{max} および典型的には高い C_{max} を付与するナノ粒子サイズを有することができる。この第一のトピラメート組成物を、(1)より大きい(しかしまだ本明細書の定義のナノ粒子状)粒径を有し、したがってより遅い吸収、より長い T_{max} 、および典型的にはより低い C_{max} を示すトピラメート;または(2)より長い T_{max} 、および典型的にはより低い C_{max} を示す微粒子状もしくは可溶化トピラメートを含む第二の組成物と組み合わせる、同時投与する、もしくは逐次投与することができる。

30

【0096】

第二、第三、第四などのトピラメート組成物は第一のトピラメート組成物と、および互いに、例えば、(1)トピラメートの有効平均粒径;または(2)トピラメートの用量において異なってもよい。そのような組み合わせ組成物は、必要とされる投与頻度を減らすことができる。

【0097】

第二のトピラメート組成物がナノ粒子サイズを有する場合、好ましくは第二の組成物のトピラメート粒子は薬物粒子の表面に結合されている少なくとも一つの表面安定剤を有する。一つまたは複数の表面安定剤は、第一のトピラメート組成物中の表面安定剤と同じでも異なってもよい。

40

【0098】

好ましくは、「即時作用」製剤と「持効性」製剤との同時投与が望まれる場合、二つの製剤は一つの組成物、例えば、二重放出組成物中に組み合わせる。

【0099】

10. 組み合わせ活性物質組成物

本発明は、従来型(可溶化または微粒子状)またはナノ粒子状のいずれかである一つまたは複数の非トピラメート活性物質と共に製剤または同時投与する、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物を含む。そのような組み合わせ組成物の使用法も、本発明に含まれる。非トピラメート活性物質は、結晶相、アモルファス相、半結晶相、半アモルファス相、またはその組み合わせで存在しうる。

【0100】

50

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物との組み合わせで投与する化合物は、ナノ粒子状トピラメート組成物とは別に製剤することもでき、またはナノ粒子状トピラメート組成物と共に製剤することもできる。ナノ粒子状トピラメート組成物を第二の活性物質と共に製剤する場合、第二の活性物質は、即時放出、迅速発現、徐放、または二重放出型などのいかなる適当な様式でも製剤することができる。

【0101】

非トピラメート活性物質がナノ粒子サイズ、すなわち約2ミクロン未満の粒径を有する場合、好ましくは活性物質の表面に結合されている少なくとも一つの表面安定剤を有する。加えて、活性物質がナノ粒子サイズを有する場合、好ましくは少なくとも一つの液体分散媒に難溶かつ分散可能である。「難溶」とは、活性物質が液体分散媒中で約30mg/mL未

10

【0102】

そのような非トピラメート活性物質は、例えば治療薬でありうる。治療薬は生物製剤を含む薬学的物質でありうる。活性物質は、例えば、アミノ酸、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、中枢神経系刺激剤、カロテノイド、コルチコステロイド、エラストアーゼ阻害剤、抗真菌剤、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛剤、心血管薬、NSAIDおよびCOX-2阻害剤などの抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質（ペニシリンを含む）、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン剤、抗高血圧薬、抗ムスカリン薬、抗マイコバクテリア薬、抗新生物薬、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウイルス剤、抗不安薬、鎮静剤（催眠薬および神経弛緩薬）、収斂剤、 α -アドレナリン受容体遮断薬、 β -アドレナリン受容体遮断薬、血液製剤および代用血液、心臓の変力剤、造影剤、コルチコステロイド、鎮咳剤（去痰薬および粘液溶解剤）、診断薬、画像診断薬、利尿薬、ドーパミン作動薬（抗振戦麻痺薬）、止血剤、免疫学的物質、脂質調節剤、筋弛緩剤、副交感神経作動薬、副甲状腺カルシトニンおよび2ホスホン酸塩、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン（ステロイドを含む）、抗アレルギー薬、刺激薬および食欲減退剤、交感神経様作用薬、甲状腺剤、血管拡張薬、ならびにキサンチンを含む様々な公知の薬物類から選択することができる。

20

30

【0103】

これらの活性物質類の説明および各物質類における種の一覧は、MartindaleのThe Extra Pharmacopoeia, 31st Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1996)において見いだすことができ、これは参照として本明細書に特に組み込まれる。活性物質は市販されており、かつ/または当技術分野において公知の技術により調製することができる。

【0104】

例示的栄養補助食品 (nutraceuticals) および食品サプリメントは、例えば、Roberts et al., Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods (American Nutraceutical Association, 2001)に開示されており、これは参照として本明細書に特に組み込まれる。食品サプリメントおよび栄養補助食品は、Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements, 1st Ed. (2001)およびPhysicians' Desk Reference for Herbal Medicines, 1st Ed. (2001)にも開示されており、これらはいずれも参照として本明細書に組み込まれる。栄養補助食品または食品サプリメントはフィトケミカル (phytochemical) または機能性食品としても知られており、一般に食品サプリメント、ビタミン、ミネラル、ハーブ、または体に医学的もしくは薬学的作用を有する治癒食品に分類される任意の一つである。

40

【0105】

例示的栄養補助食品または食品サプリメントには、ルテイン、葉酸、脂肪酸（例えば、DHAおよびARA）、果実および野菜抽出物、ビタミンおよびミネラルサプリメント、ホスファチジルセリン、リポ酸、メラトニン、グルコサミン/コンドロイチン、アロエベラ、グ

50

グル、グルタミン、アミノ酸（例えば、アルギニン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアニン、トレオニン、トリプトファン、およびバリン）、緑茶、リコペン、ホールフード（whole food）、食品添加物、ハーブ、植物栄養素、抗酸化剤、果実のフラボノイド成分、月見草油、亜麻仁、魚類および海洋動物油、ならびにプロバイオティクスが含まれるが、これらに限定されることはない。栄養補助食品および食品サプリメントには、「ファーマフーズ」としても知られる、所望の性質を有するように遺伝子操作された生物学食品も含まれる。

【0106】

11. 滅菌ろ過したナノ粒子状トピラメート組成物

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は滅菌ろ過することもできる。これにより、トピラメートを損傷または分解し、また結晶生成および粒子の凝集を引き起こす可能性がある、熱滅菌の必要性が回避される。

10

【0107】

必要とされる組成物の粒径が小さいため、滅菌ろ過は難しいこともある。0.2ミクロンのフィルターは基本的にすべての細菌を除去するのに十分であるため、メンブレンフィルターの孔径が約0.2ミクロン（200nm）以下であれば、ろ過は均質溶液を滅菌するための有効な方法である。従来ミクロンサイズのトピラメート懸濁液の場合、膜の細孔を通過するにはトピラメート粒子が大きすぎるため、これを滅菌するために滅菌ろ過は通常は用いない。

【0108】

20

免疫無防備状態の患者、乳幼児患者、および高齢者の患者群は未滅菌の液体剤形に起因する感染症に最も罹りやすいため、これらの患者を治療する際に滅菌ナノ粒子状トピラメート剤形は特に有用である。

【0109】

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は滅菌ろ過することができるため、またこの組成物は非常に小さいトピラメート有効平均粒径を有しうるため、この組成物は非経口投与に適している。

【0110】

12. 本発明のナノ粒子状トピラメート組成物のその他の利点

ナノ粒子状トピラメート組成物は好ましくは、従来のトピラメートの微結晶または非ナノ粒子型に比べて高い溶解速度を示す。加えて、ナノ粒子状トピラメート組成物は好ましくは、用量負荷がより高い、および錠剤または液体剤形の体積が小さいなどの、経口、静脈内、皮下、または筋肉内注射のための改善された性能特性を示す。さらに、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は有機溶媒または極端なpHを必要としない。

30

【0111】

B. トピラメート組成物

本発明は、ナノ粒子状トピラメート粒子および少なくとも一つの表面安定剤を含む組成物を提供する。表面安定剤は好ましくはトピラメート粒子の表面に結合されている。本明細書において有用な表面安定剤はトピラメート粒子と、またはそれ自体で化学反応することはない。好ましくは、表面安定剤の個々の分子は基本的に分子間架橋しない。組成物は複数の表面安定剤を含むこともできる。

40

【0112】

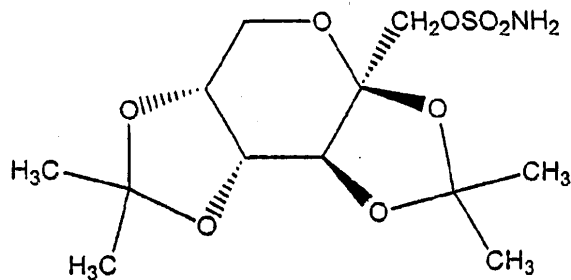
本発明はまた、ナノ粒子状トピラメート組成物を一つまたは複数の非毒性の生理学的に許容される担体、補助剤、または媒体（総称して担体と呼ぶ）と共に含む。組成物は非経口注射（例えば、静脈内、筋肉内、または皮下）、経口投与（固体、液体、またはエアロゾル（すなわち肺用）の形で）、膣、鼻、直腸、眼、局所（local）（粉末、クリーム、軟膏または滴剤）、口腔内、大槽内、腹腔内、局所（topical）投与などのために製剤することができる。

【0113】

1. トピラメート粒子

50

本発明において用いられる「トピラメート」とは、スルファメート置換単糖を意味し、化学的には2,3:4,5-ジ-O-イソプロピリデン-β-D-フルクトピラノーススルファメートと命名されており、分子式 $C_{12}H_{21}NO_8S$ 、分子量339.36、および下記の構造式を有するトピラメートの誘導体も「トピラメート」という用語に含まれる。



10

【0114】

トピラメートの水への溶解度は9.8mg/mLである。トピラメートは、水酸化ナトリウムまたはリン酸ナトリウムを含むpH9から10のアルカリ溶液中に最も溶解する。トピラメートはアセトン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、およびエタノールには自由に溶解する。Physicians' Desk Reference, 57th Edition, pp. 2501 (2003)を参照されたい。トピラメートは苦味を有する白色結晶性粉末である。

【0115】

トピラメートは、結晶相、アモルファス相、半結晶相、半アモルファス相、またはその組み合わせで存在する。

20

【0116】

トピラメートは抗てんかん薬としての使用が意図される鎮痙薬である。本剤は、発作、気分障害、外傷後ストレス症候群（PTSD）、双極性障害、躁病（急性躁病、重度治療抵抗性躁病、双極性躁病などのすべての型）、うつ、人格障害、双極性気分不安定、分裂病、精神病、双極性スペクトラム障害、急速交代型双極性障害などであるが、これらに限定されることはない状態を治療する際に有用である。本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、ラモトリジンおよびガバペンチンなどの他の薬剤で十分に制御されなかった気分障害の患者を治療するため、ならびにリチウムおよび/または他の気分安定剤に反応しなかった双極性気分障害の患者を治療するためにも有用である。

30

【0117】

2. 表面安定剤

トピラメートのための表面安定剤の選択は自明ではなく、望ましい製剤を実現するには大規模な実験が必要である。したがって、本発明はトピラメートナノ粒子状組成物を製造することができるという驚くべき発見に関する。

【0118】

本発明において複数の表面安定剤の組み合わせを用いることもできる。本発明で用いることができる有用な表面安定剤には、公知の有機および無機薬学的賦形剤が含まれるが、これらに限定されることはない。そのような賦形剤には、様々なポリマー、低分子量オリゴマー、天然物、および界面活性剤が含まれる。表面安定剤には、非イオン、カチオン、双性イオン、およびイオン界面活性剤が含まれる。

40

【0119】

他の有用な表面安定剤の代表例には、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホサクシネート、ゼラチン、カゼイン、レシチン（ホスファチド）、デキストラン、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えば、セトマクロゴール1000などのマクロゴールエーテル）、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリ

50

オキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Tween 20（登録商標）およびTween 30（登録商標）などの市販のTween（登録商標）（ICI Specialty Chemicals））；ポリエチレングリコール（例えば、Carbowax 3550（登録商標）および934（登録商標）（Union Carbide））、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸エステル、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー（チロキサポール、スーパーリノン、およびトリトンとしても知られている）、ポロキサマー（例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマーである、Pluronic F68（登録商標）およびF108（登録商標））；ポロキサミン（エチレンジアミンにプロピレンオキシドおよびエチレンオキシドを逐次加えることにより誘導される4官能性ブロックコポリマーであり、Poloxamine 908（登録商標）としても知られている、Tetronic 908（登録商標）（BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.））；Tetronic 1508（登録商標）（T-1508）（BASF Wyandotte Corporation）、アルキルアリアルポリエーテルスルホネートであるTriton X-200（登録商標）（Rohm and Haas）；ステアリン酸スクロースおよびジステアリン酸スクロースの混合物である、Crodestas F-110（登録商標）（Croda Inc.）；Olin-10G（登録商標）またはSurfactant 10-G（登録商標）としても知られている、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)（Olin Chemicals, Stamford, CT）；Crodestas SL-40（登録商標）（Croda, Inc.）；および $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ である、SA90HCO（Eastman Kodak Co.）；デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル -D-グルコピラノシド；n-デシル -D-マルトピラノシド；n-ドデシル -D-グルコピラノシド；n-ドデシル -D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド；n-ヘプチル -D-グルコピラノシド；n-ヘプチル -D-チオグルコシド；n-ヘキシル -D-グルコピラノシド；ノナノイル-N-メチルグルカミド；n-ノニル -D-グルコピラノシド；オクタノイル-N-メチルグルカミド；n-オクチル -D-グルコピラノシド；オクチル -D-チオグルコピラノシド；PEG-誘導体化リン脂質、PEG-誘導体化コレステロール、PEG-誘導体化コレステロール誘導体、PEG-誘導体化ビタミンA、PEG-誘導体化ビタミンE、リゾチーム、ビニルピロリドンおよび酢酸ビニルのランダムコポリマーなどが含まれる。

【0120】

所望の投与法に応じて、ナノ粒子状トピラメートの生体接着性製剤を、得られる組成物に生体接着特性を付与する、一つまたは複数のカチオン表面安定剤を選択することにより調製することができる。有用なカチオン表面安定剤を下記に記載する。

【0121】

有用なカチオン表面安定剤の例には、ポリマー、生体高分子、多糖、セルロース誘導体、アルギン酸エステル、リン脂質、および双性イオン安定剤、ポリ-n-メチルピリジニウム、アンスリウル（anthryul）ピリジニウムクロリド、カチオンリン脂質、キトサン、ポリリシン、ポリビニルイミダゾール、ポリブレン、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムブロミドブロミド（PMMTMABr）、ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムブロミド（HDMAB）、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、1,2ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ（ポリエチレングリコール）2000]（ナトリウム塩）（DPPE-PEG(2000)-アミンNaとしても知られている）（Avanti Polar Lipids, Alabaster, AL）、ポリ(2-メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムブロミド)（Polysciences, Inc., Warrington, PA）（S1001としても知られている）、エチレンジアミンにプロピレンオキシドおよびエチレンオキシドを逐次加えることにより誘導される4官能性ブロックコポリマーであり、Poloxamine 908（登録商標）としても知られている、Tetronic 908（登録商標）などのポロキサミン（BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.）、リゾチーム、アルギン酸などの長鎖ポリマー、カラゲナン（FMC Corp.）、およびPOLYOX（Dow, Midland, MI）が含まれるが、

これらに限定されることはない。

【 0 1 2 2 】

他の有用なカチオン表面安定剤には、カチオン脂質、スルホニウム、ホスホニウム、ならびにステアリルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムブロミド、ココナツトリメチルアンモニウムクロリドまたはブロミド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはブロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはブロミド、C12-15ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはブロミド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはブロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチル硫酸塩、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリドまたは
10
ブロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)4アンモニウムクロリドまたはブロミド、N-アルキル(C12-18)ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル(C14-18)ジメチル-ベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルドメチルベンジル(tetradecylidmethylbenzyl)アンモニウムクロリド一水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N-アルキルおよび(C₁₂₋₁₄)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-トリメチルアンモニウム塩およびジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化アルキアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩および/またはエトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、
20
ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化物一水和物、N-アルキル(C12-14)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリドおよびドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムブロミド、C12,C15,C17トリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリ-ジアリルジメチルアンモニウムクロリド(DADMAC)、ジメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド(ALIQUAT 336(登録商標))、POLYQUAT 10(登録商標)、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリ
30
メチルアンモニウムブロミド、コリンエステル(脂肪酸のコリンエステルなど)、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物(塩化ステアリルトリモニウムおよび塩化ジ-ステアリルジモニウムなど)、臭化または塩化セチルピリジニウム、4級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化物塩、MIRAPOL(商標)およびALKAQUAT(商標)(Alkaril Chemical Company)、アルキルピリジニウム塩などの4級アンモニウム化合物;アルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカノールアミン、ポリエチレンポリアミン、N,N-ジアルキルアミノアルキルアクリレート、およびビニルピリジン、酢酸ラウリルアミン、酢酸ステアリルアミン、アルキルピリジニウム塩、およびアルキルイミダゾリウム塩などのアミン塩、ならびにアミンオキsidなどのアミン;イミドアゾリニウム塩;プロトン化4級アクリルアミド;ポリ[塩化ジアリルジメチルアンモニウム]およびポリ-[塩化N-メチル
40
ビニルピリジニウム]などのメチル化4級ポリマー;ならびにカチオングアールが含まれるが、これらに限定されることはない。

【 0 1 2 3 】

そのような例示のカチオン表面安定剤および他の有用なカチオン表面安定剤は、J. Cross and E. Singer, Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation (Marcel Dekker, 1994); P. and D. Rubingh (Editor), Cationic Surfactants: Physical Chemistry (Marcel Dekker, 1991); および J. Richmond, Cationic Surfactants: Organic Chemistry, (Marcel Dekker, 1990)に記載されている。

【 0 1 2 4 】

非ポリマーカチオン表面安定剤は、塩化ベンザルコニウム、カルボニウム化合物、ホス
50

ホニウム化合物、オキソニウム化合物、ハロニウム化合物、カチオン有機金属化合物、4級リン化合物、ピリジニウム化合物、アニリニウム化合物、アンモニウム化合物、ヒドロキシルアンモニウム化合物、1級アンモニウム化合物、2級アンモニウム化合物、3級アンモニウム化合物、および式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ の4級アンモニウム化合物などの任意の非ポリマー化合物である。式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ の化合物について：

- (i) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ のいずれも CH_3 ではない；
- (ii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが CH_3 である；
- (iii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の三つが CH_3 である；
- (iv) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ のすべてが CH_3 である；
- (v) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の二つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ であり、かつ $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが炭素原子7個以下のアルキル鎖である；
- (vi) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の二つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ であり、かつ $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが炭素原子19個以上のアルキル鎖である；
- (vii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の二つが CH_3 であり、かつ $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n$ ($n > 1$)である；
- (viii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の二つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ であり、かつ $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが少なくとも一つのヘテロ原子を含む；
- (ix) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の二つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ であり、かつ $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが少なくとも一つのハロゲンを含む；
- (x) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の二つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ であり、かつ $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つが少なくとも一つの環状断片を含む；
- (xi) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の二つが CH_3 であり、かつ $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の一つがフェニル環であるか；または
- (xii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の二つが CH_3 であり、かつ $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の二つが純粋に脂肪族の断片である。

【 0 1 2 5 】

そのような化合物には、塩化ベヘナルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベヘントリモニウム、塩化ラウラルコニウム、塩化セタルコニウム、臭化セトリモニウム、塩化セトリモニウム、セチルアミンフッ化水素、塩化クロルアリルメテンアミン (Quaternium-15)、塩化ジステアリルジモニウム (Quaternium-5)、塩化ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウム (Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18ヘクトライト、塩化ジメチルアミノエチル塩酸塩、システイン塩酸塩、ジエタノールアンモニウムPOE (10)オレイルエーテルリン酸塩、ジエタノールアンモニウムPOE (3)オレイルエーテルリン酸塩、塩化タローアルコニウム、ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、塩化ステアラルコニウム、臭化ドミフェン、安息香酸デナトニウム、塩化ミリスタルコニウム、塩化ラウルトリモニウム、エチレンジアミン2塩酸塩、塩酸グアニジン、ピリドキシンHCl、塩酸イオフエタミン、塩酸メグルミン、塩化メチルベンゼトニウム、臭化ミルトリモニウム、塩化オレイルトリモニウム、ポリクオタニウム-1、塩酸プロカイン、ココベタイン、ステアラルコニウムベントナイト、ステアラルコニウムヘクトナイト、ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミン2フッ化水素、塩化タロートリモニウム、および臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムが含まれるが、これらに限定されることはない。

【 0 1 2 6 】

これらの表面安定剤のほとんどは公知の薬学的賦形剤であり、Handbook of Pharmaceutical Excipients、American Pharmaceutical AssociationおよびThe Pharmaceutical Society of Great Britainの共同出版 (The Pharmaceutical Press, 2000) に詳細が記載されており、これは参照として本明細書に特に組み込まれる。

【 0 1 2 7 】

これらの表面安定剤のほとんどは公知の薬学的賦形剤であり、Handbook of Pharmaceutical Excipients、American Pharmaceutical AssociationおよびThe Pharmaceutical Society of Great Britainの共同出版 (The Pharmaceutical Press, 2000) に詳細が記載されており、これは参照として本明細書に特に組み込まれる。

【 0 1 2 8 】

10

20

30

40

50

表面安定剤は市販されており、かつ/または当技術分野において公知の技術により調製することができる。

【0129】

3. 薬学的賦形剤

本発明の薬学的組成物は、一つまたは複数の結合剤、充填剤、滑沢剤、懸濁化剤、甘味料、矯味矯臭剤、保存剤、緩衝剤、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、および他の賦形剤も含んでいてもよい。そのような賦形剤は当技術分野において公知である。

【0130】

充填剤の例は、ラクトース-水和物、無水ラクトース、および様々なデンプンであり；結合剤の例は、様々なセルロースおよび架橋ポリビニルピロリドン、Avicel PH101（登録商標）およびAvicel PH102（登録商標）などの微結晶セルロース、微結晶セルロース、ならびにケイ化微結晶セルロース（ProSolv SMCC（商標））である。

10

【0131】

圧縮する粉末の流動性に作用する物質を含む、適当な滑沢剤は、Aerosil 200（登録商標）などのコロイド状二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびシリカゲルである。

【0132】

甘味料の例は、ショ糖、キシリトール、サッカリンナトリウム、シクラメート、アスパルテーム、およびアクスルフェーム（acsulfame）などの任意の天然および人工甘味料である。矯味矯臭剤の例は、Magnasweet（登録商標）（MAFCOの商標）、風船ガム風味、および果実風味などである。

20

【0133】

保存剤の例は、ソルビン酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸およびその塩、ブチルパラベンなどのパラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、エチルもしくはベンジルアルコールなどのアルコール、フェノールなどのフェノール化合物、または塩化ベンザルコニウムなどの4級化合物である。

【0134】

適当な希釈剤には、微結晶セルロース、ラクトース、二塩基性リン酸カルシウム、糖類、および/または前述の任意の混合物などの、薬学的に許容される不活性充填剤が含まれる。希釈剤の例には、Avicel PH101（登録商標）およびAvicel PH102（登録商標）などの微結晶セルロース；ラクトース-水和物、無水ラクトース、およびPharmatose DCL21（登録商標）などのラクトース；Emcompress（登録商標）などの二塩基性リン酸カルシウム；マンニトール；デンプン；ソルビトール；ショ糖；ならびにグルコースが含まれる。

30

【0135】

適当な崩壊剤には、軽度の架橋ポリビニルピロリドン、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、および化工デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロス-ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ならびにその混合物が含まれる。

【0136】

発泡剤の例は、有機酸および炭酸塩または炭酸水素塩などの発泡対である。適当な有機酸には、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、およびアルギン酸ならびに酸無水物および酸性塩が含まれる。適当な炭酸塩および炭酸水素塩には、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、グリシンカーボネートナトリウム（sodium glycine carbonate）、L-リシンカーボネート（L-lysine carbonate）、およびアルギニンカーボネート（arginine carbonate）が含まれる。または、発泡対の炭酸水素ナトリウム成分のみが含まれていてもよい。

40

【0137】

4. ナノ粒子状トピラメートの粒径

本明細書において用いられる粒径とは、当業者には公知の従来の粒径測定技術によって測定した重量平均粒径に基づいて定義される。そのような技術には、例えば、流動場沈降

50

分画法、光子補正分光法、光散乱、およびディスク遠心分離が含まれる。

【0138】

本発明の組成物は、前述の技術で測定した場合に、約2000nm（すなわち、2ミクロン）未満、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約150nm未満、約140nm未満、約130nm未満、約120nm未満、約110nm未満、約100nm未満、約90nm未満、約80nm未満、約70nm未満、約60nm未満、または約50nm未満の有効平均粒径を有するトピラメートナノ粒子を含む。

【0139】

ナノ粒子状トピラメート組成物が一つまたは複数の非トピラメートナノ粒子状活性物質をさらに含む場合、そのような活性物質は、約2000nm（すなわち、2ミクロン）未満の有効平均粒径を有する。本発明の他の態様において、ナノ粒子状非トピラメート活性物質は、前述の技術で測定して、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約150nm未満、約100nm未満、約75nm未満、または約50nm未満の有効平均粒径を有しうる。

【0140】

「約2000nm未満の有効平均粒径」とは、前述の技術により測定したとき、ナノ粒子状トピラメート粒子またはナノ粒子状非トピラメート活性物質粒子の少なくとも50%が、約2000nm未満の重量平均粒径を有することを意味する。本発明の他の態様において、ナノ粒子状トピラメート粒子またはナノ粒子状非トピラメート活性物質粒子の少なくとも約70重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、または少なくとも約99重量%が有効平均未満、すなわち約2000nm未満、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満などの粒径を有する。

【0141】

ナノ粒子状トピラメート組成物を従来の、もしくは微粒子状トピラメート組成物または非トピラメート活性物質組成物と組み合わせる場合、そのような組成物は可溶化されているか、または約2ミクロンよりも大きい有効平均粒径を有する。「約2ミクロンよりも大きい有効平均粒径」とは、前述の技術により測定したとき、従来のトピラメートまたは従来の非トピラメート活性物質粒子の少なくとも50重量%が、約2ミクロンよりも大きい平均粒径を有することを意味する。本発明の他の態様において、従来のトピラメートまたは従来の非トピラメート活性物質粒子の少なくとも約70重量%、約90重量%、約95重量%、または約99重量%が約2ミクロンよりも大きい粒径を有する。

【0142】

本発明において、ナノ粒子状トピラメート組成物のD50の値は、トピラメート粒子の50重量%がそれよりも小さくなる粒径である。同様に、D90はトピラメート粒子の90重量%がそれよりも小さくなる粒径である。

【0143】

5. ナノ粒子状トピラメートおよび表面安定剤の濃度

トピラメートおよび一つまたは複数の表面安定剤の相対量は大きく変動しうる。個々の成分の適量は、例えば、親水性親油性バランス（HLB）、融点、および安定剤の水溶液の表面張力などに依存しうる。

【0144】

トピラメートの濃度は、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた合計乾燥重量（他の賦形剤は含まない）に基づき、約99.5重量%から約0.001重量%、約95重量%から約0.1重量%、または約90重量%から約0.5重量%で変動しうる。

【0145】

少なくとも一つの表面安定剤の濃度は、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定

10

20

30

40

50

剤を合わせた合計乾燥重量（他の賦形剤は含まない）に基づき、約0.5重量%から約99.99重量%、約5.0重量%から約99.9重量%、または約10重量%から約99.5重量%で変動する。

【0146】

C. ナノ粒子状トピラメート製剤の製造法

ナノ粒子状トピラメート組成物は、例えば、製粉、均質化、または沈降法を用いて製造することができる。ナノ粒子状組成物の例示的製造法は'684号特許に記載されている。ナノ粒子状組成物の製造法は

米国特許第 5,518,187 号

“Method of Grinding Pharmaceutical Substances;” 米国特許第 5,718,388 号

“Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances;” 米国特許第 5,862,999 号

“Method of Grinding Pharmaceutical Substances;” 米国特許第 5,665,331 号 “Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers;” 米国特許第 5,662,883 号 “Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers;” 米国特許第 5,560,932 号

“Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents;” 米国特許第

5,543,133 号 “Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing

Nanoparticles;” 米国特許第 5,534,270 号 “Method of Preparing Stable Drug

Nanoparticles;” 米国特許第 5,510,118 号 “Process of Preparing Therapeutic

Compositions Containing Nanoparticles;” および米国特許第 5,470,583 号 “Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation ”

にも記載されており、これらはすべて、参照として本明細書に特に組み込まれる。

【0147】

製粉、均質化、沈降などの後、得られたナノ粒子状トピラメート組成物を、制御放出製剤、急速融解固体製剤、エアロゾル製剤、鼻内製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル剤、固体ロゼンジ、散剤、クリーム、軟膏などの、固体または液体剤形で用いることができる。

【0148】

1. ナノ粒子状トピラメート分散製剤を得るための製粉

ナノ粒子状分散製剤を得るためのトピラメートの製粉は、トピラメートが難溶の液体分散媒中にトピラメート粒子を分散させる段階と、その後、トピラメートの粒径を所望の有効平均粒径まで小さくするために、研磨材存在下、機械的手段を適用する段階を含む。分散媒は、例えば、水、紅花油、エタノール、t-ブタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール（PEG）、ヘキサン、またはグリコールでありうる。

【0149】

トピラメート粒子は少なくとも一つの表面安定剤存在下でサイズを小さくすることができる。または、トピラメート粒子を摩擦後に一つまたは複数の表面安定剤と接触させてもよい。トピラメート/表面安定剤組成物のサイズを小さくする工程中に、希釈剤などの他の化合物を加えることもできる。分散製剤は連続またはバッチ様式で製造することができる。

【0150】

2. ナノ粒子状トピラメート組成物を得るための沈降

所望のナノ粒子状トピラメート組成物を生成するもう一つの方法は、微量沈降による。これは、いかなる毒性溶媒の痕跡量または可溶化重金属不純物も含まない、一つまたは複数の表面安定剤および一つまたは複数のコロイド安定促進界面活性剤存在下で、難溶性活性物質の安定な分散剤を調製する方法である。そのような方法は、例えば：(1)トピラメートを適当な溶媒に溶解する段階と；(2)段階(1)からの調合物を少なくとも一つの表面安定剤を含む溶液に加える段階と；(3)段階(2)からの調合物を適当な非溶媒を用いて沈降させる段階とを含む。この方法の後に、生成した塩があれば透析またはダイアフィルトレーションによってこれを除去し、通常的手段により分散液を濃縮することもできる。

【0151】

3. ナノ粒子状トピラメート組成物を得るための均質化

活性物質ナノ粒子状組成物を調製する例示的均質化法は、米国特許第5,510,118号、「Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles」に記載されている。

【0152】

そのような方法は、トピラメート粒子をトピラメートが難溶である液体分散媒に分散させる段階と、続いてトピラメートの粒径を所望の有効平均粒径まで小さくするために、分散液を均質化にかける段階とを含む。分散媒は、例えば、水、紅花油、エタノール、t-ブタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール(PEG)、ヘキサン、またはグリコールでありうる。

【0153】

トピラメート粒子は少なくとも一つの表面安定剤存在下でサイズを小さくすることができる。または、トピラメート粒子を摩擦前または後に一つまたは複数の表面安定剤と接触させてもよい。トピラメート/表面安定剤組成物のサイズを小さくする工程前、工程中、または工程後に、希釈剤などの他の化合物を加えることもできる。分散剤は連続またはバッチ様式で製造することができる。

【0154】

D. ナノ粒子状トピラメート製剤の使用法

本発明の方法は、被検者にナノ粒子状トピラメートを含む組成物の有効量を投与する段階を含む。本発明のトピラメート組成物は、経口、直腸、眼、非経口(例えば、静脈内、筋肉内、または皮下)、大槽内、肺、腔内、腹腔内、局所(例えば、粉末、軟膏または滴剤)、または口腔内もしくは鼻スプレーを含むが、これらに限定されることはない、いかなる通常的手段を介しても被検者に投与することができる。本明細書において用いられる「被検者」という用語は、ヒトまたはヒト以外を含む動物、好ましくは哺乳動物を意味するために用いる。患者および被検者なる用語は交換可能に用いることができる。

【0155】

非経口注射に適した組成物は、生理学的に許容される滅菌水性または非水性溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、および滅菌注射溶液または分散液へと再構成するための滅菌粉末を含みうる。水、エタノール、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど)、その適当な混合物、植物油(オリーブオイルなど)およびオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルを含む、適当な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒、または媒体の例。適当な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合は必要とされる粒径の維持、および界面活性剤の使用により、維持することができる。

【0156】

ナノ粒子状組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および調剤用物質などの補助剤を含むこともできる。微生物の増殖は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌および抗真菌剤により確実に予防することができる。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことも望ましいことがある。注射用剤形の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの、吸収を遅延させる物質の使用によって可能

10

20

30

40

50

になる。

【0157】

経口投与のための固体剤形には、粉末エアロゾル、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれるが、これらに限定されることはない。そのような固体剤形において、活性物質を下記の少なくとも一つと混合する：(a)一つまたは複数の、クエン酸ナトリウムまたはリン酸2カルシウムなどの不活性賦形剤（または担体）；(b)デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤；(c)カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、およびアカシアなどの結合剤；(d)グリセロールなどの湿潤剤；(e)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定の複合ケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；(f)パラフィンなどの溶液凝固遅延剤；(g)4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；(h)セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤；(i)カオリンおよびベントナイトなどの吸着剤；ならびに(j)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはその混合物などの滑沢剤。カプセル剤、錠剤、および丸剤について、剤形は緩衝化剤も含むことができる。

10

【0158】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエアロゾル、乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ、およびエリキシルが含まれる。活性物質に加えて、液体剤形は、水または他の溶媒などの、当技術分野において一般に用いられる不活性希釈剤、可溶化剤、および乳化剤を含んでいてもよい。例示的乳化剤はエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油などの油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、またはこれらの物質の混合物などである。

20

【0159】

そのような不活性希釈剤の他に、組成物は湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味料、矯味矯臭剤、および香料などの補助剤も含むことができる。

【0160】

当業者であれば、トピラメートの有効量は経験的に求めることができ、純粋な形で、またはそのような形が存在する場合には、薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグの形で用いることができる。本発明のナノ粒子状組成物中のトピラメートの実際の用量レベルは、特定の組成物および投与方法に対して所望の治療反応を得るために有効なトピラメートの量を得るために変動しうる。したがって、選択した用量レベルは所望の治療効果、投与経路、投与したトピラメートの力価、所望の治療期間、および他の因子に依存する。

30

【0161】

投与単位組成物は、それを用いて1日用量を構成することができるような、用量の何分の一かの量を含むこともできる。しかし、任意の特定の患者のための特定の用量レベルは下記の様々な因子に依存することが理解されると思われる：達成すべき細胞または生理学的応答のタイプおよび程度；用いる特定の物質または組成物の活性；用いる特定の物質または組成物；患者の年齢、体重、全身の健康、性別、および食餌；物質の投与回数、投与経路、および排出速度；治療期間；特定の物質と組み合わせ、または同時に用いる薬物；ならびに医学分野において公知の同様の因子。

40

【0162】

1. てんかんおよび関連障害の治療における使用

投与様式に応じて、本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、例えば、発作、気分障害、外傷後ストレス症候群（PTSD）、双極性障害、躁病（急性躁病、重度治療抵抗性躁病、双極性躁病などのすべての型）、うつ、人格障害、双極性気分不安定、分裂病、精神病

50

、双極性スペクトラム障害、急速交代型双極性障害などを治療する際に有用である。本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、ラモトリジンおよびガバペンチンなどの他の薬剤で十分に制御されなかった気分障害の患者を治療するため、ならびにリチウムおよび/または他の気分安定剤に反応しなかった双極性気分障害の患者を治療するためにも有用である。

【0163】

2. 他の障害の治療における使用

本発明の他の態様において、ナノ粒子状トピラメート組成物は、例えば、偏頭痛、神経障害性疼痛寛解、本態性振戦、群発性頭痛を治療または予防する際に有用である。

【0164】

「神経障害性疼痛」は、末梢神経繊維自体に引き起こされる疼痛である。患者による神経障害性疼痛の説明は、典型的には灼熱、電撃痛、刺痛、または電気様などの単語を含み、うずく痛みまたは圧痛は含まない。疼痛の分布は特定の末梢神経または同様の長さの神経群の道筋に沿うことになる。神経障害性疼痛について、非麻薬性疼痛緩和剤は一般に役に立たない。

【0165】

「偏頭痛」および「群発性頭痛」は、頭痛の型である。神経科医は国際頭痛学会 (I.H.S.) 分類系に従って頭痛を診断する。この系は4つの原発性頭痛の型を識別する。「原発性頭痛型」とは、頭痛がその他の疾患が原因で起こるのではないことを意味する。これらの頭痛型は偏頭痛、緊張性、群発性および慢性発作性片頭痛、およびその他の頭痛である。これらのうち、群発性頭痛は最も重度の頭痛である。頭痛強度は患者に自殺を企図させるのに十分なほど重度である。これらの頭痛は、患者が「群発性」または一連の頭痛を一定期間経験することになるため群発性頭痛と呼ばれ、数ヶ月間消失した後、再発することになる。

【0166】

3. 肥満を含む嗜癮行動の治療における使用

てんかんおよび関連障害を治療する際に有用である事に加えて、新しい研究によりトピラメートは肥満、喫煙、アルコール依存、および薬物嗜癮などの嗜癮行動に関連する可能性がある一連の状態を治療する際に有用であることが明らかにされている。

【0167】

a. 肥満の治療

てんかん薬トピラメートが1996年に上市された直後、医師らは予想外のことに気づいた：抗発作薬を用いている患者の体重が突然、急速に減少し始めた。R. Stein、「Epilepsy Drugs May Curb Obesity」、Wash. Post, p. A03 (Oct. 7, 2003)参照。体重減少補助薬としてのトピラメートを特に試験するために設計された最近の試験から、トピラメートは特に無茶食い傾向のあるヒトが体重を著しく減量し、これを維持するのを助けることが見いだされている。

【0168】

トピラメートは肥満者が体重の10パーセントを減量するのを助けている。Bray et al.、「A 6-Month Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial of Topiramate for Weight Loss in Obesity」、Obesity Research, 11:722-733 (2003)参照。

【0169】

トピラメート肥満試験中に観察された一つの異常な傾向は、全試験期間にわたる一貫した体重減少で、減少した体重の維持を可能にした。現在承認されている薬物で、このような特性を示すものはない。

【0170】

さらに、一つの試験で、治療に反応して体重の5%を越えて減量した患者の比率は80%から88%と高かった。同じ試験で、体重の10%以上を減量した患者の比率も高く、59%から64%であった。加えて、研究者らは、低密度リポタンパク質 (LDL) レベル、および高密度リポタンパク質 (HDL)、ならびにLDL対HDL比におけるトピラメートの利点も認めた

10

20

30

40

50

【0171】

肥満は、おそらくは体重制御を司る因子が複雑であるため、標的とするのは難しいことが判明している。最も一般的な型の肥満である食餌性肥満でさえ、基本的なタンパク質標的があまり理解されておらず、また複数の代謝および生理学的経路に参与している、複雑な病態生理を有し、したがってそれらの活性を改変することは有害効果の危険をはらんでいる。最も有名な肥満治療は、フェン-フェン (fen-phen) として知られる組み合わせ治療であったが、これは心臓弁損傷、有害な心血管作用、および許容できないほど高比率の受容者におけるその他の重篤な疾患に参与し、1997年に市場から回収された。多くの他の抗肥満薬が臨床試験で失敗に終わっている。現在、肥満を治療するための臨床試験中の薬物で、これら、および他の制限を克服することができそうなものはない。

10

【0172】

さらに、トピラメートは肥満を治療する際に有用であることが判明しているが、薬物の有害事象特性により、肥満を治療するためのトピラメートの広範な使用が見込みのないものになるという懸念がある。肥満の中期から後期臨床試験における有害事象特性には、記憶の問題、疲労、嗜眠、集中困難ならびに手指および足指の刺痛が含まれる。この有害事象特性の結果、Johnson & Johnsonは肥満を治療するためのトピラメートの臨床試験の中止を決定した。L. Henderson et al., 「J & J will not Pursue Topamax for Obesity」、BTech News (February 8, 2002) (www.btechnews.com) 参照。

20

【0173】

特に、Johnson & Johnson後援の試験から、食餌制御に従っている、新しく診断された肥満の2型糖尿病患者において、トピラメートを集中的行動介入と組み合わせて用いた場合に、体重減少のために安全かつ有効であると考えられることが最近報告された。この試験は、トピラメート96mg/dもしくは192mg/d、またはプラシーボによる60週間の治療の後、6週間のプラシーボによるならし期間の治療を受けた541名の無作為患者で行われた。しかし、プラスの結果が見られたものの、試験はこの集団において耐容性増強の可能性を有する改善された製剤を開発するために、早期に中止された。したがって、52週間の維持相を完了した患者はいなかった。この試験中、患者の19%が副作用のために試験を中止した。最も一般的な治療関連の有害事象は中枢神経系に関連するもので、知覚異常、疲労、知覚減退、外傷、および異常視力が含まれた。試験中止の原因となった最も一般的な有害事象は、患者の5%における知覚異常、3%におけるうつ、および3%における記憶困難であった。J. Stein, 「International Diabetes Federation (IDF): Topiramate Shows Potential for Weight Loss Obese Diabetics」(Aug. 26, 2003); http://www.docguide.com/news/content.nsf/news/8525697700573_E1885256D8E005999FC (August 25th at the Eighteenth International Diabetes Federation (IDF) Congressにおいて8月25日に報告された「Safety and Efficacy of topiramate in the treatment of type 2 diabetic obese subjects: a randomised, double blind, placebo controlled trial」なる標題の試験結果の概要) 参照。

30

【0174】

本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、新規トピラメート組成物の製剤の特徴が改善され、またバイオアベイラビリティが増強されたため、先行技術のトピラメート組成物に伴うこれら、および他の欠点を克服することができる。

40

【0175】

b. アルコール依存の治療

2003年5月に、アルコール依存の治療における有効性を評価するために設計された試験の結果が、2003 Annual Meeting of the American Psychiatric Associationで報告された。結果は、経口トピラメートを服用している患者は、3ヶ月間の試験中、少なくとも1ヶ月間連続してアルコールを摂取しない可能性が6倍であったことを示している。同じ期間中、プラシーボを服用している患者は試験中の全期間、多飲する傾向が4倍であった。自己報告の飲酒が減少しただけでなく、最近のアルコール使用の徴候に対する厳密に客観的

50

な試験法（血漿GGT）によりトピラメートの利点が示された。Johnson et al., 「Oral to piraamate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled rial」、Lancet, 361(9370):1666-7 (May 17, 2003)参照。

【0176】

試験は12週間のプラシーボ対照無作為試験において150名の被検者で行われた。すべての被検者は、アルコール使用障害同定試験で8以上の点を取り、アルコール依存のDiagnostic and Statistical Manual IVの基準に適合していた。試験前の90日間に、女性は1週間に平均で少なくとも21の標準的酒類の飲酒を報告し、男性は1週間に少なくとも35の標準的酒類の消費を報告した。「標準的酒類」とは、ビール12oz、ワイン5oz、または80°の酒類1.5ozである。Johnson et al.参照。トピラメートを75名の被検者に25mg/日で投与し、25~50mg/週で300mg/日または最大耐用量まで増やして滴定した。残りの75名には、漸増量のプラシーボ錠を投与した。終点のトピラメートの平均1日用量は120mg/日であった。Johnson et al.参照。

10

【0177】

研究者らは、トピラメートが飲酒の量および重症度を有意に低下させたと報告した。Johnson et al.参照。さらに、アルコール依存患者は高頻度で肝疾患を有し、その一つの指標は酵素ガンマグルトミルトランスフェラーゼ（GGT）の血漿レベルの上昇である。特に、トピラメートは試験中に血漿GGTレベルを有意に低下させる上でプラシーボよりも優れていた。さらに、トピラメートはすべての型のアルコール依存患者に対し有効な治療であることが明らかとなった。

20

【0178】

トピラメートはアルコール依存の治療においてこれまで用いられていたものとは異なるクラスの薬物である。したがって、トピラメートは他の薬物が無効の患者に利益をもたらすことができる。

【0179】

National Institutes of Health National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)によれば、1400万人近い米国人、すなわち成人の13人に1人がアルコールを乱用しているか、またはアルコール依存である。さらに数百万人の成人がアルコールの問題につながりうる危険な飲酒に関わっている。この行動には、恒常的な無茶のみおよび大量飲酒が含まれる。加えて、米国の男女の53%が近い身内の飲酒問題を報告している。アルコール関連の問題は社会に年間約1850億ドルの費用を負担させていると、NIAAAは見積もっている。

30

【0180】

トピラメートはアルコール依存を治療する際に有用でありうるが、薬物に関連する副作用が薬物の用途を減らすと考えられる。本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、先行技術のトピラメート組成物に伴うこれら、および他の欠点を克服することができる。

【0181】

c. ニコチン嗜癖の治療

2001年の後半に、U. S. Department of Energy's Brookhaven National Laboratoryはトピラメートがニコチン嗜癖の治療法となりうると報告した。「Therapeutic Drug Blocks Nicotine's Effects on Brain Chemistry」(Nov. 8, 2001); <http://www.bnl.gov/bnlweb/pubaf/pr/2001/bnlpr110801.htm>参照。

40

【0182】

ニコチンは、快楽と報酬に関連しているドーパミンと呼ばれる脳内化学物質と反応することにより依存性を誘発すると考えられている。Brookhaven National Laboratory（「BNL」）の試験では、ラットの神経化学物質の活性について実験を行った。研究者らはトピラメートが、ドーパミン系への興奮性入力を低下させ、ドーパミンを阻害する脳内化学物質の活性を高める、二つの異なる神経伝達物質経路を標的とすることを見いだした。トピラメートは、以前の試験で喫煙の発生率低下を助けることが明らかにされているセロトニンを増加させることも判明した。

50

【0183】

試験では、科学者らは一つのラット群にはトピラメートを注射し、もう一つの群には食塩水の対照注射を行った。次いで、両群にニコチンの即時投与を行い、脳内のドーパミン、ノルエピネフリン、およびセロトニンレベルを測定した。トピラメート単独で神経伝達物質に何らかの作用を示すかどうかを調べるために、トピラメートを投与したが、ニコチンは投与していない群も試験した。また、薬物嗜癪を生じたヒトのモデルとして供するために、実験前に14日間ニコチンで前処理をしたラットでもドーパミンに対するトピラメートの作用を試験した。

【0184】

予想通り、食塩水と、次いでニコチンを投与したラットは3つの脳内化学物質すべてで有意な増加を示した。前もってニコチンに対する「嗜癪を生じさせた」ラットでは、即時投与のみを行った群よりも脳内ドーパミンの上昇がさらに大きく、これは禁煙期間後にタバコを手にした喫煙者で予想される現象と同様であった。

10

【0185】

しかし、トピラメートで前処理すると、ニコチン誘発性のノルエピネフリンおよびドーパミンの増加が「完全に」阻止され、「嗜癪を生じさせた」ラットではドーパミン反応が改変された。脳のドーパミンおよびノルエピネフリン系は密接につながっているため、両方の神経伝達物質の増加を抑えるトピラメートの能力は、この薬物がニコチン乱用を治療する可能性を有することを示唆している。

【0186】

研究者らは、セロトニン活性を高める一方で、同時にドーパミンを制御するトピラメートの能力により、トピラメートはニコチン嗜癪の有効な治療となりうると結論した。

20

【0187】

トピラメートはニコチン嗜癪を治療するのに有用でありうるが、薬物に関連する副作用は薬物の有用性を低下させると考えられる。本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、先行技術のトピラメート組成物に伴うこれら、および他の欠点を克服することができる。

【0188】

4. 薬物嗜癪および一般嗜癪行動の治療

肥満治療、アルコール依存、およびニコチン嗜癪に関する科学的結果から、科学者らは何が他の嗜癪行動に対する新しいアプローチとなりうるかを探索することになった。トピラメートは、一部の人々が摂食、アルコール乱用、および喫煙を含む強迫行動を制御するのを助けると考えられる。トピラメートは、脳内の無制御の電氣的発火阻止が発作を予防するのと同様の様式で、強迫摂食、飲酒または喫煙につながる神経細胞の無制御の電氣的発火を突き固めることにより作用すると理論付けられる。

30

【0189】

同様の嗜癪が、例えば、コカイン、ヘロイン、オキシコンチンなどの薬物でも観察される。脳内の無制御の電氣的発火を明らかに減少させるとともに、トピラメートは快楽に関連する化学信号--セロトニンおよびドーパミンに影響をおよぼすと思われる。

【0190】

したがって、トピラメートは薬物嗜癪、ならびに他の望ましくない嗜癪行動を治療する際にも有用であると考えられる。

40

【0191】

トピラメートは薬物嗜癪ならびに他の嗜癪行動を治療する際に有用でありうるが、薬物に関連する副作用は薬物の有用性を低下させると考えられる。本発明のナノ粒子状トピラメート組成物は、先行技術のトピラメート組成物に伴うこれら、および他の欠点を克服することができる。

【0192】

下記の実施例は本発明を例示するために示すものである。しかし、本発明はこれらの実施例に記載される特定の状態または詳細に限定されないことが理解されるべきである。本明細書を通して、米国特許を含む公に入手可能な文書の任意の、およびすべての引用は、

50

参照として本明細書に特に組み込まれる。

【0193】

実施例1

本実施例の目的は、いくつかの表面安定剤の、トピラメートのナノ粒子状分散剤を調製するための適合性を調べるために、これらをスクリーニングすることであった。

【0194】

0.05%ドクセートナトリウム(DOSS)(USP)を含む、および含まない、5重量%トピラメートおよび1.25重量%表面安定剤の水性混合物を、NanoMill(商標)(Elan Drug Delivery, Inc.)中、高エネルギー製粉条件下、500 μ mポリマー摩擦媒質(Dow Chemical Co.)を用いて45分間製粉した(例えば、W000/72973、「Small-Scale Mill and Method Ther 10 eef」参照)。スクリーニングした表面安定剤は、下記の表に示すとおり、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SL)(USP)、ヒプロメロース(USP)、ポリビニルピロリドン(PVP)C-30(USP)、酢酸ビニルとビニルピロリドンとのランダムコポリマーであるPlasdone S630(登録商標)(ISP)(USP)、およびリゾチームであった。

【0195】

製粉後、分散剤の相対的均質性を、Leica油浸顕微鏡写真装置(Leica DMRB; Wetzlar、ドイツ)を用いた比較光学顕微鏡によって評価した。結果を表1に示す。

【0196】

(表1)表面安定剤スクリーニングの結果

組成物	得られた分散物の均質性
5% (w/w) トピラメート 1.25% (w/w) HPC-SL	非常に良好
5% (w/w) トピラメート 1.25% (w/w) HPC-SL 0.05% DOSS	良好
5% (w/w) トピラメート 1.25% (w/w) ヒプロメロース	優秀
5% (w/w) トピラメート 1.25% (w/w) ヒプロメロース 0.05% DOSS	優秀
5% (w/w) トピラメート 1.25% (w/w) PVP	不良
5% (w/w) トピラメート 1.25% (w/w) PVP 0.05% DOSS	非常に良好
5% (w/w) トピラメート 1.25% (w/w) Plasdone(登録商標) S630	非常に良好
5% (w/w) トピラメート 1.25% (w/w) Plasdone(登録商標) S630 0.05% DOSS	非常に良好
5% (w/w) トピラメート 1.25% (w/w) リゾチーム	良好

【0197】

比較光学顕微鏡試験の結果に基づき、ヒプロメロースがスケールアップのための第一候補であると結論付けられた。

【0198】

実施例2

本実施例の目的は、トピラメートのナノ粒子状分散剤を調製することであった。

10

20

30

40

50

【0199】

15重量%トピラメート、3重量%ヒプロメロース（USP）、および0.05%DOSS（USP）の水性混合物を、150ccバッチチャンバーを備えたDYNO（登録商標）-Mill KDL（Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basel、スイス）中、高エネルギー製粉条件下、500 μ mポリマー摩擦媒質（Dow Chemical Co.）を用いて4時間製粉した。粒径分析をHoriba LA-910粒径分析器（Irvine, CA）で実施した。製粉したトピラメート分散剤の平均粒径は110nmであった。

【0200】

下記の表2に示すとおり、粒径を小さくした後、トピラメート分散剤の平均粒径（nm）を様々な時間間隔において、5、25、および40で測定した。

10

【0201】

（表2）トピラメート分散物の製粉後の平均粒径（nm）

時間	5°C	25°C	40°C
4時間	110		
1日	158	154	166
5日	172	167	157
8日	190	171	201
29日	175	145	235
54日	529		

20

【0202】

結果は、トピラメートのナノ粒子状分散剤が長期間にわたって安定であることを示している。

【0203】

実施例3

本実施例の目的は、ナノ粒子状トピラメート組成物のインビボ薬物動態を評価することであった。

【0204】

イヌによる試験プロトコル

8匹の雄ビーグル犬を絶食させず、投与前に摂食可能とした。各イヌに下記の2つの製剤を投与した：

30

【0205】

製剤#1：ナノ粒子状トピラメートの液体分散物

トピラメート（12g、Elan Pharmaceuticals, Inc.）をヒプロメロースUSP（HPMC）（2.4g、Shinetsu）、ドクセートナトリウムUSP（DOSS）（40mg、Cytec）、および十分量（80g）の水WFI（Water for Injection, Abbott Laboratories）を含む溶液に加えた。

【0206】

次いで、この混合物をDYNO-Mill KDL（Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basel、スイス）中、PolyMill（商標）-500ポリマー媒質（Dow Chemical Co.）で160分間製粉した。

40

【0207】

ナノ粒子状トピラメート分散剤の最終平均（重量平均）粒径は、Horiba LA-910粒径分析器（Horiba Instruments, Irvine, CA）で測定して、183nmであった。十分な希釈剤（DI水）をトピラメート分散剤の150mg/g濃縮物に加えて、最終濃度50mg/gとした。

【0208】

製剤#2：従来の微粒子状トピラメートの錠剤

TOPAMAX（登録商標）錠（Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.）、25mg。

【0209】

第I相において、4匹のイヌにナノ粒子状トピラメート組成物（トピラメート製剤#1）（25mg、50mg/gの0.5g）の一回経口強制投与を行い、続いて胃管に約10mLの水道水を流した

50

。加えて、別の4匹のイヌに25mgTOPAMAX(登録商標)錠(トピラメート製剤#2)を投与した。

【0210】

第2相において、1週間の洗浄期間の後、第1相でトピラメート製剤#1の経口強制投与を行った4匹のイヌに25mgTOPAMAX(登録商標)錠(トピラメート製剤#2)を投与した。第1相でTOPAMAX(登録商標)錠(トピラメート製剤#2)を投与した4匹のイヌにナノ粒子状トピラメート組成物(トピラメート製剤#1)の一回経口強制投与を行い、続いて胃管に約10mLの水道水を流した。

【0211】

血液試料(約1mL)を指定の時点でヘパリンナトリウムを含むあらかじめ冷却したチューブに採血した。試料を採取後、ウェットアイス/氷塊上に置いた。血漿を分離し、約70で凍結保存した。第IおよびII相のプロトコルの概要を下記の表3に示す。

【0212】

(表3)

相	化合物	雄の数	投与経路	物品数	用量 (mg)	採取 マトリクス
1	ナノ粒子状トピラメート 分散物	4	PO	NA	25	血液 ^a
2	Topamax(登録商標)	4	錠剤	1	25	血液 ^a

【0213】

薬物動態試験の結果の概要を下記の表4と、図1および2に示し、生データを表5に示す。図1は25時間の製剤#1および#2の平均濃度(ng/mL)を図示し、図2は1時間の間の製剤#1および#2の平均濃度(ng/mL)を図示している。

【0214】

(表4)

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	AUC (ng hr/ml)
製剤 1	1688.78	0.687	12008.273
Topamax(登録商標)	1878.2	1.531	13592.199

【0215】

(表5)

10

20

30

処置	イヌ	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{last} (ng hr/ml)	AUCINF(観察) (ng hr/ml)
ナノ粒子状 トピラメート 分散物	A	1732.98	0.50	12830.37	13406.21
	B	1495.43	0.33	9122.03	9546.03
	C	2008.57	0.25	13538.65	14082.49
	D	1963.74	0.75	14008.02	14637.54
	E	1785.52	0.75	11624.62	12085.61
	F	768.81	2.00	7864.06	8563.12
	G	1646.89	0.75	13148.19	13678.43
	H	2108.30	0.17	13930.25	14459.54
処置	イヌ	C _{max}	T _{max}	AUC _{last}	AUCINF(観察)
TOPAMAX (登録商標) 錠剤	A	1912.81	1.00	14349.04	14906.04
	B	1797.61	1.00	14521.30	15183.95
	C	2130.23	0.50	13967.65	14505.60
	D	2410.57	1.00	12266.89	12714.00
	E	2007.58	1.50	15053.38	15819.91
	F	821.26	6.00	10403.61	11405.12
	G	2018.93	0.50	12268.48	12619.10
	H	1926.61	0.75	15907.25	16566.29

10

20

【0216】

ナノ粒子状トピラメート組成物のT_{max}は、従来の微結晶トピラメート組成物の値の半分未満であった。したがって、ナノ粒子状トピラメート組成物の活性発現は、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の約2倍であった。

【0217】

C_{max}およびAUCは従来の微結晶トピラメート組成物で見られた値よりもわずかに小さかったが、例えば、活性物質および/もしくは表面安定剤の濃度が異なる、異なる表面安定剤を有する、または異なる剤形に製剤されたナノ粒子状トピラメート組成物は、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物に比べて、好ましくはC_{max}および/またはAUC特性を示す可能性がある。

30

【0218】

当業者であれば、本発明の方法および組成物において、発明の精神または範囲から逸脱することなく、様々な改変および変更を加えうることが明らかであると思われる。したがって、本発明は、本発明の改変および変更が添付の特許請求の範囲およびそれらの等価物の範囲内であれば、これらを含むことが意図される。

【図面の簡単な説明】

【0219】

【図1】図1は、4匹の雄のイヌにナノ粒子状トピラメート分散物を経口投与した後25時間のトピラメート平均濃度 (ng/mL) を、従来のトピラメート組成物、TOPAMAX (登録商標) と比べて示す図である。

40

【図2】図2は、4匹の雄のイヌにナノ粒子状トピラメート分散物を経口投与した後1時間のトピラメート平均濃度 (ng/mL) を、従来のトピラメート組成物、TOPAMAX (登録商標) と比べて示す図である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 45/08	(2006.01)	A 6 1 K	45/08
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
		A 6 1 P	43/00 1 2 1

- (31)優先権主張番号 60/511,318
(32)優先日 平成15年10月16日(2003.10.16)
(33)優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

前置審査

- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(72)発明者 ガストウ エヴァン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 ピラノバ コネストーガ ロード 6 2 6
(72)発明者 ライド ツーラ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 マルバーン ロイド アベニュー 5 4
(72)発明者 クーパー ユージン アール.
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 バーウイン クラム クリーク ドライブ 2 6 2 1

審査官 松波 由美子

- (56)参考文献 国際公開第01/026635(WO,A1)
国際公開第02/024163(WO,A1)
国際公開第02/098390(WO,A1)
特表2001-525848(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61K 31/7024
A61K 9/14
A61K 45/00
A61K 45/08

A61K 47/32

A61K 47/38

A61K 47/42

CA/REGISTRY(STN)