

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-537165

(P2017-537165A)

(43) 公表日 平成29年12月14日(2017.12.14)

| (51) Int.Cl.             | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/192 (2006.01) | A 6 1 K 31/192 | 4 C 0 8 4   |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01)  | A 6 1 K 45/00  | 4 C 2 0 6   |
| A 6 1 K 38/02 (2006.01)  | A 6 1 K 38/02  |             |
| A 6 1 P 3/04 (2006.01)   | A 6 1 P 3/04   |             |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01)   | A 6 1 P 3/10   |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-548369 (P2017-548369)  
 (86) (22) 出願日 平成27年12月3日 (2015.12.3)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年7月24日 (2017.7.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/063795  
 (87) 国際公開番号 WO2016/090168  
 (87) 国際公開日 平成28年6月9日 (2016.6.9)  
 (31) 優先権主張番号 62/087,021  
 (32) 優先日 平成26年12月3日 (2014.12.3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 517194494  
 ヴェリセプト セラピューティクス、インク。  
 アメリカ合衆国、19355 ペンシルバニア州、マルヴァーン、スイート 400、101 リンデンウッド ドライブ  
 (74) 代理人 100104411  
 弁理士 矢口 太郎  
 (72) 発明者 オールスタイン、エリオット  
 アメリカ合衆国、19343 ペンシルバニア州、グレンムア、15 イートン レーン

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 下部尿路系症状を対象とした徐放性ソラベグロンの組成物及び使用方法

(57) 【要約】

【解決手段】 本出願書類は、例えば過活動膀胱および前立腺障害などの下部尿路系の治療に有用であるソラベグロンを有する医薬組成物に関する。さらに、本出願書類は、ソラベグロンを有する医薬組成物を使用し、下部尿路症状を治療する方法に関する。一部の実施形態では、ソラベグロンを有する医薬組成物が2段階の薬物放出送達系を有する。

【選択図】 図1

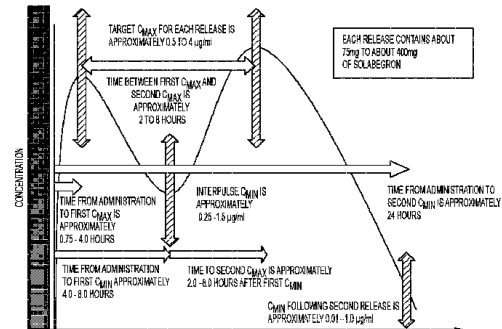


FIGURE 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

医薬組成物であって、治療有効量のソラベグロンを有し、前記医薬組成物は、第 1 目標  $C_{max}$ 、第 2 目標  $C_{max}$ 、前記第 1 目標  $C_{max}$  と前記第 2 目標  $C_{max}$  との間の第 1 目標  $C_{min}$ 、および前記第 2 目標  $C_{max}$  後の第 2 目標  $C_{min}$  を達成する医薬組成物。

## 【請求項 2】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記医薬組成物は、24 時間中約 6 ~ 約 9 時間で約  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下の血漿中濃度を達成する医薬組成物。

## 【請求項 3】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記医薬組成物は、約  $11,000 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  ~ 約  $30,000 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  の標的 AUC を達成する医薬組成物。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記第 1 目標  $C_{max}$  はソラベグロンの第 1 の放出開始後に達成され、前記第 2 目標  $C_{max}$  はソラベグロンの第 2 の放出開始後に達成される医薬組成物。

## 【請求項 5】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記第 1 目標  $C_{max}$  は約  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $3.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である医薬組成物。

## 【請求項 6】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記第 2 目標  $C_{max}$  は約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  である医薬組成物。

## 【請求項 7】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記第 1 の  $C_{min}$  は約  $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である医薬組成物。

## 【請求項 8】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記第 2 の  $C_{min}$  は約  $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  である医薬組成物。

## 【請求項 9】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記第 1 目標  $C_{max}$  ~ 前記第 2 目標  $C_{max}$  までの時間は約 2 ~ 約 8 時間である医薬組成物。

## 【請求項 10】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記第 1 の  $C_{min}$  は最初の投与後約 4 ~ 約 8 時間で達成される医薬組成物。

## 【請求項 11】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記第 2 の  $C_{min}$  は前記医薬組成物の投与後約 24 時間までに達成される医薬組成物。

## 【請求項 12】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記第 1 の  $C_{max}$  は最初の投与後約  $0.75$  ~ 約 4 時間で達成される医薬組成物。

## 【請求項 13】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記第 2 の  $C_{max}$  は第 1 の  $C_{min}$  後約 2 ~ 約 8 時間で達成される医薬組成物。

## 【請求項 14】

請求項 4 記載の医薬組成物において、前記第 1 の放出が約  $75 \text{ mg}$  ~ 約  $400 \text{ mg}$  のソラベグロンを有する医薬組成物。

## 【請求項 15】

請求項 4 記載の医薬組成物において、前記第 2 の放出が約  $100 \text{ mg}$  ~ 約  $400 \text{ mg}$  のソラベグロンを有する医薬組成物。

## 【請求項 16】

10

20

30

40

50

請求項 1 記載の医薬組成物であって、さらに、抗ムスカリン作用薬、 アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、一過性受容体電位 (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5 - レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ - 5 阻害薬から成る群から選択される 1 若しくはそれ以上の追加の治療薬を有する医薬組成物。

【請求項 17】

ソラベグロンを送達する医薬組成物であって、

a . ソラベグロンおよび少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する少なくとも 1 つの速放性組成物と、

b . ソラベグロンおよび少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する少なくとも 1 つの徐放性組成物と、

を有する医薬組成物。

10

【請求項 18】

請求項 17 記載の医薬組成物において、前記少なくとも 1 つの速放性組成物が約 75 mg ~ 約 400 mg のソラベグロンを有する医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 17 記載の医薬組成物において、前記少なくとも 1 つの徐放性組成物が約 100 mg ~ 約 400 mg のソラベグロンを有する医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 17 記載の医薬組成物において、前記少なくとも 1 つの速放性組成物が、治療を必要とする患者への投与後約 0 . 75 ~ 約 4 時間で血漿中  $C_{max}$  を達成する医薬組成物。

20

【請求項 21】

請求項 17 記載の医薬組成物において、前記少なくとも 1 つの徐放性組成物が、第 1 の  $C_{min}$  後約 2 ~ 約 8 時間で血漿中  $C_{max}$  を達成する医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 17 記載の医薬組成物であって、さらに、LUTS、肥満、2 型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な 1 若しくはそれ以上の追加の治療薬または治療を有し、前記 1 若しくはそれ以上の追加の治療薬または治療は、抗ムスカリン作用薬、 アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、一過性受容体電位 (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5 - レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ - 5 阻害薬から成る群から選択される医薬組成物。

30

【請求項 23】

請求項 22 記載の医薬組成物において、前記 1 若しくはそれ以上の追加の治療薬は、ソラベグロンを有する前記医薬組成物の投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 17 記載の医薬組成物において、前記少なくとも 1 つの速放性組成物が、約 0 . 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ~ 約 3 . 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  の血漿中  $C_{max}$  を達成する医薬組成物。

40

【請求項 25】

請求項 17 記載の医薬組成物において、前記少なくとも 1 つの徐放性組成物が、約 1 . 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ~ 約 4  $\mu\text{g} / \text{ml}$  の血漿中  $C_{max}$  を達成する医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 17 記載の医薬組成物において、約 0 . 25  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ~ 約 1 . 5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  の  $C_{min}$  が、治療を必要とする患者への投与後約 4 ~ 約 8 時間で達成される医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 17 記載の医薬組成物において、約 0 . 01  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ~ 約 1 . 0  $\mu\text{g} / \text{ml}$  の  $C_{min}$  が、治療を必要とする患者への投与後約 24 時間までに達成される医薬組成物。

【請求項 28】

50

それを必要とする患者のLUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸管症候群、胃腸障害、早期産、うつ病、および不安を治療する方法であって、ソラベグロンを送達する医薬組成物を前記患者に投与する工程を有し、前記医薬組成物は、ソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する速放性組成物と、ソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する徐放性組成物とを有する方法。

【請求項29】

請求項28記載の方法において、前記患者は、投与後約0.75～約4時間で約0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約3.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿中 $C_{\text{max}}$ に達する方法。

【請求項30】

請求項28記載の方法において、前記患者は、投与後約4～約8時間で約0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿中 $C_{\text{min}}$ に達する方法。

【請求項31】

請求項28記載の方法において、前記患者は、第1の $C_{\text{min}}$ 後約2～約8時間で約1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿中 $C_{\text{max}}$ に達する方法。

【請求項32】

請求項28記載の方法において、前記患者は、投与後約24時間までに約0.01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿中 $C_{\text{min}}$ に達する方法。

【請求項33】

請求項28記載の方法であって、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加の治療薬または治療を投与する工程を有し、前記1若しくはそれ以上の追加の治療薬または治療は、抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、一過性受容体電位(TRP)タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5-レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬から成る群から選択される方法。

【請求項34】

請求項33記載の方法において、前記1若しくはそれ以上の追加の治療薬は、ソラベグロンを有する前記医薬組成物の投与前、投与と同時、または投与後に投与することができる方法。

【請求項35】

請求項28記載の方法において、前記医薬組成物はそれを必要とする患者に1日1回投与される方法。

【請求項36】

請求項28記載の方法において、前記LUTSは過活動膀胱および前立腺疾患から選択される方法。

【請求項37】

LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安を治療する方法であって、治療有効量のソラベグロンを有する医薬組成物を投与する工程を有し、前記医薬組成物は、少なくとも2回の放出でソラベグロンを放出し、ソラベグロンの第1の放出は第1目標 $C_{\text{max}}$ を達成し、ソラベグロンの第2の放出は第2目標 $C_{\text{max}}$ を達成し、第1目標 $C_{\text{min}}$ は前記第1の放出と前記第2の放出との間で達成され、第2の $C_{\text{min}}$ は前記第2の放出後に達成される方法。

【請求項38】

請求項37記載の方法において、前記第1目標 $C_{\text{max}}$ は約0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約3.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ である方法。

【請求項39】

請求項37記載の方法において、前記第2目標 $C_{\text{max}}$ は約1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ である方法。

【請求項40】

10

20

30

40

50

請求項 37 記載の方法において、前記第 1 の  $C_{min}$  は約  $0.25 \mu g/ml$  ~ 約  $1.5 \mu g/ml$  である方法。

【請求項 41】

請求項 37 記載の方法において、前記第 2 の  $C_{min}$  は約  $0.01 \mu g/ml$  ~ 約  $1.0 \mu g/ml$  である方法。

【請求項 42】

請求項 37 記載の方法であって、さらに、LUTS、肥満、2 型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な 1 若しくはそれ以上の追加の治療薬または治療を投与する工程を有し、前記 1 若しくはそれ以上の追加の治療薬または治療は、抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、一過性受容体電位 (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5 - レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ - 5 阻害薬から成る群から選択される方法。

10

【請求項 43】

請求項 42 記載の方法において、前記 1 若しくはそれ以上の追加の治療薬は、ソラベグロンを有する前記医薬組成物の投与前、投与と同時、または投与後に投与することができる方法。

【請求項 44】

請求項 37 記載の方法において、前記医薬組成物はそれを必要とする患者に 1 日 1 回投与される方法。

20

【請求項 45】

請求項 37 記載の方法において、前記 LUTS は過活動膀胱および前立腺疾患から選択される方法。

【請求項 46】

請求項 36 または 45 記載の方法において、過活動膀胱の治療は、尿意逼迫の頻度、夜間頻尿、排尿頻度の増加、および尿失禁、排尿量、排尿後残尿量、および患者報告による転帰から成る群から選択される、OAB の 1 若しくはそれ以上の症状の治療を有する方法。

【請求項 47】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記ソラベグロンはソラベグロンのアモルファス状固体形態である医薬組成物。

30

【請求項 48】

請求項 47 記載の医薬組成物であって、さらに、ソラベグロンの 2 種類の異なる放出を有する医薬組成物。

【請求項 49】

請求項 48 記載の医薬組成物において、前記 2 種類の放出が 2 種類の異なる薬物送達系に含まれる医薬組成物。

【請求項 50】

請求項 48 記載の医薬組成物において、前記 2 種類の放出が 1 つの薬物送達系に含まれる医薬組成物。

40

【請求項 51】

請求項 49 記載の医薬組成物において、前記薬物送達系は、錠剤、二層錠、カプセル、マルチパーティクル、薬物コーティングスフィア/ペレット、マトリックス錠、およびマルチコア錠から選択される医薬組成物。

【請求項 52】

請求項 50 記載の医薬組成物において、前記薬物送達系は、錠剤、二層錠、カプセル、マルチパーティクル、薬物コーティングスフィア/ペレット、マトリックス錠、およびマルチコア錠から選択される医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【0001】

本出願書類は、2014年12月3日に提出された米国特許仮出願第62/087,021号「COMPOSITIONS AND METHODS OF USING MODIFIED RELEASE SOLABEGRON FOR LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (下部尿路系症状を対象とした徐放性ソラベグロンの組成物及び使用方法)」に対し、35 U.S.C. § 119(e)の下、国内優先権を請求する一般の特許出願であり、この参照によりその全体がすべての目的で本明細書に組み込まれる。

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0002】

本出願書類の実施形態は、ソラベグロンの第1目標  $C_{max}$ 、ソラベグロンの第2目標  $C_{max}$ 、ソラベグロンの第1目標  $C_{max}$  とソラベグロンの第2目標  $C_{max}$  との間のソラベグロンの第1目標  $C_{min}$ 、およびの第2目標  $C_{max}$  後のソラベグロンの第2の  $C_{min}$  を達成する治療有効量のソラベグロンを有する医薬組成物に関する。実施形態では、特に例えば1日2回投与可能なソラベグロンの速放性製剤と比較した場合、前記医薬組成物が  $\beta$ -3アドレノレセプターの脱感作を抑制する。実施形態では、前記医薬組成物が、24時間中の約6時間～約9時間、ソラベグロンの血漿中濃度  $[C]$  約  $1 \mu g/ml$  を達成する。実施形態では、前記医薬組成物が24時間で  $AUC$  約  $11,000 ng \cdot hr/ml$  ～約  $30,000 ng \cdot hr/ml$  を達成する。実施形態では、前記医薬組成物がそれを必要とする患者に1日1回投与される。

10

## 【0003】

さらなる実施形態は、これに限定されるものではないが、下部尿路系症状(以下「LUTS」とする)、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸障害、早期陣痛、うつ病、および不安を含む疾患の治療に対する、そのような医薬組成物の使用に関する。実施形態では、LUTSは過活動膀胱および/または前立腺障害である可能性がある。

20

## 【0004】

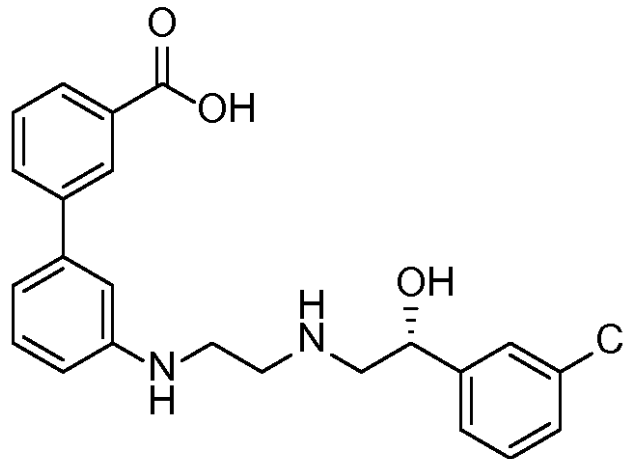
$\beta$ -3アドレノレセプターのGタンパク質共役受容体(GPCRs)の作用薬誘導脱感作については、あまり研究されていない。多くの疾患プロセスにおいて、GPCR脱感作は疾患プロセスに関与する、または治療薬の効果を制限すると考えられる。前記受容体系分子が薬物に長期間曝露すると、受容体がダウンレギュレートされる。ダウンレギュレーションは、細胞の多数の受容体系分子が減少する場合に起こるため、前記治療薬の連続投与に対する反応を抑制する。さらに、同じ治療反応を達成するため、時間とともにより多くの薬物が必要となることも多い。ソラベグロンの治療上有効な特性を増大するが、その他の点では上記の脱感作を最小限とする医薬組成物について、本明細書で説明する。

30

## 【0005】

ソラベグロン(3'-[(2-{[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}エチル)アミノ]ピフェニル-3-カルボン酸)は  $\beta$ -3アドレノレセプター作動薬であり、以下の構造を有する。

## 【化 1】



10

## 【0006】

これについては、2015年6月30日に提出された米国特許第6,251,925号明細書、米国特許第8,642,661号明細書、および米国特許公開第2013/0172277A1号およびPCT出願第US2015/38583号でさらに説明される。ソラベグロンは過活動膀胱（以下「OAB」とする）の症状を有意に抑制することが示された。中等度から重度のOAB女性のOABは、ソラベグロンが安全で忍容性に優れることを示しており、プラセボと比較して有害事象に有意な差があることは示していない。

20

## 【0007】

- 3アドレノレセプターの作用薬の使用が - 3受容体の脱感作により制限を受けるか否かという問題が生じる。気道平滑筋の - 2アドレノレセプター同様、 - 3アドレノレセプター作用薬の連続的、長期的投与が膀胱平滑筋の - 3アドレノレセプター脱感作を誘発すると考えられる。 - 3アドレノレセプター作用薬の長期曝露により - 3受容体数が減少する、結合親和性が低下する、または受容体後シグナル伝達のメカニズムおよび第2のメッセンジャーシグナル伝達が減少し、治療反応が低下する可能性がある。

30

## 【0008】

本出願書類の実施形態は、ソラベグロンの第1目標  $C_{max}$ 、ソラベグロンの第2目標  $C_{max}$ 、ソラベグロンの第1目標  $C_{min}$  とソラベグロンの第2目標  $C_{max}$  との間のソラベグロンの第1目標  $C_{min}$ 、およびの第2目標  $C_{max}$  後のソラベグロンの第2の  $C_{min}$  を達成する治療有効量のソラベグロンを有する医薬組成物に関する。実施形態では、前記医薬組成物が1単位の用量である。実施形態では、前記医薬組成物が2単位の用量である。

## 【0009】

実施形態では、ソラベグロンがソラベグロンまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、ソラベグロンがアモルファスまたは遊離塩基である。実施形態では、その薬学的に許容される塩に、これに限定されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩 (gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカレート、ギ酸塩、ベンゼン酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)）、様々なアミノ酸、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛、鉄、ジエタノールアミン、有機アミンなどのアミン、 , ' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、

40

50

コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、およびプロカインを含む。実施形態では、ソラベグロンが塩酸ソラベグロンである。

【0010】

実施形態では、特に例えば1日2回投与可能なソラベグロンの速放性製剤と比較した場合、前記医薬組成物が  $\beta$ -3アドレノレセプターの脱感作を抑制する、または、そうでない場合はソラベグロンの治療効果を増大する。脱感作は、前記  $\beta$ -3アドレノレセプターがそれ以外は作動薬（または拮抗薬）に反応しない、作動薬（または拮抗薬）に対する反応性が低い、または標的組織（例えば、膀胱）がそれ以外は作動薬（または拮抗薬）反応しない、または反応性が低い場合に発生する。

10

【0011】

実施形態では、前記医薬組成物が、24時間で標的曲線下面積（以下AUC）の約11,000 ng · hr / ml ~ 約30,000 ng · hr / mlを達成する。実施形態では、前記医薬組成物が24時間で約15 ~ 約22時間治療利益を提供する。実施形態では、前記医薬組成物が24時間で約15 ~ 約22時間治療有効性 [C] を提供する。

【0012】

実施形態では、前記第1目標  $C_{max}$  は約1  $\mu$ g / ml ~ 約3.5  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第1目標  $C_{max}$  は約1  $\mu$ g / ml ~ 約2  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第1目標  $C_{max}$  は約1.5  $\mu$ g / ml ~ 約3.5  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第1目標  $C_{max}$  は約1.5  $\mu$ g / ml ~ 約3.0  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第1目標  $C_{max}$  は約2.0  $\mu$ g / ml ~ 約3.5  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第1目標  $C_{max}$  は約2.0  $\mu$ g / ml ~ 約3.0  $\mu$ g / mlである。

20

【0013】

実施形態では、前記第1目標  $C_{min}$  は0.25  $\mu$ g / ml ~ 約1.5  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第1目標  $C_{min}$  は0.25  $\mu$ g / ml ~ 約1  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第1目標  $C_{min}$  は約0.5  $\mu$ g / ml ~ 約1.5  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第1目標  $C_{min}$  は約0.5  $\mu$ g / ml ~ 約1.0  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第1目標  $C_{min}$  は約0.75  $\mu$ g / ml ~ 約1.5  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第1.25目標  $C_{min}$  は0.25  $\mu$ g / ml ~ 約1  $\mu$ g / mlである。

30

【0014】

実施形態では、前記第2目標  $C_{max}$  は約1.5  $\mu$ g / ml ~ 約4.0  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第2目標  $C_{max}$  は約1.5  $\mu$ g / ml ~ 約3.0  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第2目標  $C_{max}$  は約2.5  $\mu$ g / ml ~ 約4.0  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第2目標  $C_{max}$  は約2.0  $\mu$ g / ml ~ 約4  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第2目標  $C_{max}$  は約2.0  $\mu$ g / ml ~ 約3.0  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第2目標  $C_{max}$  は約3.0  $\mu$ g / ml ~ 約4.0  $\mu$ g / mlである。

40

【0015】

実施形態では、前記第2目標  $C_{min}$  は1  $\mu$ g / ml ~ 約1.0  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第2目標  $C_{min}$  は約0.25  $\mu$ g / ml ~ 約1.0  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第2目標  $C_{min}$  は約0.5  $\mu$ g / ml ~ 約1.0  $\mu$ g / mlである。実施形態では、前記第2目標  $C_{min}$  は約0.75  $\mu$ g / ml ~ 約1.0  $\mu$ g / mlである。

【0016】

実施形態では、前記第1の  $C_{max}$  は、前記医薬組成物投与後約0.75 ~ 約4時間（すなわち、第1の  $T_{max}$ ）で達成される。実施形態では、前記第1の  $C_{max}$  は、前記医薬組成物投与後約1.5 ~ 約3時間（すなわち、第1の  $T_{max}$ ）までに達成される。

【0017】

50

実施形態では、前記第1の $C_{min}$ は、前記医薬組成物投与後約4～約8時間（すなわち、第1の $T_{min}$ ）で達成される。実施形態では、前記第1の $C_{min}$ は、前記医薬組成物投与後約5～約6時間（すなわち、第1の $T_{min}$ ）で達成される。

【0018】

実施形態では、前記第1の $C_{max}$ ～前記第2目標 $C_{max}$ までの時間は約2～約8時間である。実施形態では、前記第1の $C_{max}$ ～前記第3目標 $C_{max}$ までの時間は約3～約7時間である。実施形態では、前記第1の $C_{max}$ ～前記第4目標 $C_{max}$ までの時間は約4～約6時間である。

【0019】

実施形態では、前記第2の $C_{max}$ は、前記医薬組成物投与後約12～約20時間（すなわち、第2の $T_{max}$ ）で達成される。実施形態では、前記第2の $C_{max}$ は、前記医薬組成物投与後約14～約16時間（すなわち、第2の $T_{max}$ ）で達成される。実施形態では、前記第2の $C_{max}$ は、前記第1の $C_{min}$ 後約2～約8時間（すなわち、第2の $T_{max}$ ）で達成される。実施形態では、前記第2の $C_{max}$ は、前記第1の $C_{min}$ 後約4～約6時間（すなわち、第2の $T_{max}$ ）で達成される。

10

【0020】

実施形態では、前記第2の $C_{min}$ は、前記医薬組成物投与後約24時間（すなわち、第2の $T_{min}$ ）までに達成される。実施形態では、前記第2の $C_{min}$ は、前記医薬組成物投与後約20時間（すなわち、第2の $T_{min}$ ）までに達成される。実施形態では、前記第2の $C_{min}$ は、前記医薬組成物投与後約16時間（すなわち、第2の $T_{min}$ ）までに達成される。

20

【0021】

実施形態では、24時間中の約6時間～約9時間、ソラベグロンの血漿中濃度 $[C]$ が約 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である。実施形態では、24時間中の約7時間～約8時間、ソラベグロンの血漿中濃度 $[C]$ が約 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である。

【0022】

実施形態では、ソラベグロンの第1の放出段階で前記第1の $C_{max}$ を達成し、ソラベグロンの第2の放出段階で前記第2の $C_{max}$ を達成することができる。実施形態では、ソラベグロンの第1の放出段階中またはその後で前記第1の $C_{max}$ を達成し、すなわち、第1の放出開始後に前記第1の $C_{max}$ を達成することができる。実施形態では、ソラベグロンの第2の放出段階中またはその後で前記第2の $C_{max}$ を達成し、すなわち、第2の放出開始後に前記第2の $C_{max}$ を達成することができる。実施形態では、前記第1の $C_{max}$ 後かつ第2の $C_{max}$ 前に、前記第1の $C_{min}$ を達成することができる。実施形態では、前記第2の $C_{max}$ 後に前記第2の $C_{min}$ を達成することができる。実施形態では、前記医薬組成物が1単位の用量である。実施形態では、前記医薬組成物が2単位の用量である。

30

【0023】

実施形態では、前記ソラベグロンの第1の放出段階はソラベグロンのパルス放出とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第2の放出段階はソラベグロンのパルス放出とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第1の放出段階はソラベグロンの速放性放出とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第2の放出段階はソラベグロンの速放性放出とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第1の放出段階はソラベグロンの徐放性放出とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第2の放出段階はソラベグロンの徐放性放出とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第1の放出段階はソラベグロンの持続放出性放出とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第2の放出段階はソラベグロンの持続放出性放出とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第1の放出段階はソラベグロンの遅延放出性放出とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第2の放出段階はソラベグロンの遅延放出性放出とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第1の放出段階はソラベグロンの多粒子製剤とすることができる。実施形態で

40

50

は、前記ソラベグロンの第2の放出段階はソラベグロンの多粒子製剤とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第1の放出段階はソラベグロンのマトリックス製剤とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第2の放出段階はソラベグロンのマトリックス製剤とすることができる。実施形態では、前記ソラベグロンの第1および第2の放出段階は前述の併用のいずれかとすることができる。

【0024】

実施形態では、前記医薬組成物は多粒子製剤とすることができる。実施形態では、前記多粒子製剤がソラベグロンを含む少なくとも2群のペレットを有することができる。実施形態では、第1のペレット群が速放性放出であり、第2のペレット群が遅延放出性、持続性、または徐放性放出である。実施形態では、前記第1のペレット群が上部消化管に直ちにソラベグロンを放出し、前記第2のペレット群は後で下部消化管に前記ソラベグロンを放出する。実施形態では、遅延放出性、持続性、または徐放性放出である前記第2のペレット群をPH依存性コーティングまたは時間依存性コーティングでコーティングし、消化管の望みの位置までソラベグロンの第2の放出を遅延させることができる。実施形態では、前記ペレットが薬物層状および/または基質型ペレットであってもよい。

10

【0025】

実施形態では、前記医薬組成物は薬物コーティングしたスフィア状製剤とすることができる。実施形態では、前記製剤がソラベグロンを含む少なくとも2群の薬物コーティングスフィアを有することができる。実施形態では、前記第1の薬物コーティングスフィア群が上部消化管に直ちにソラベグロンを放出し、前記第2の薬物コーティングスフィア群は後で下部消化管に前記ソラベグロンを放出する。実施形態では、前記第2の薬物コーティングスフィア群をPH依存性コーティングまたは時間依存性コーティングでコーティングし、消化管の望みの位置までソラベグロンの第2の放出を遅延させることができる。実施形態では、前記医薬組成物が1単位の用量である。実施形態では、前記医薬組成物が2単位の用量である。

20

【0026】

実施形態では、前記医薬組成物が2層錠剤または二重カプセル化カプセルであってもよい。実施形態では、前記2層錠剤が速放性層と遅延放出性、持続性、または徐放性放出層を有してもよい。前記速放性層はソラベグロンを直ちに消化管に放出し、前記徐放性、遅延放出性、または持続性層は後で下部消化管にソラベグロンを放出する。前記徐放性層は、PH依存性コーティングまたは時間依存性コーティングでコーティングし、消化管の望みの位置までソラベグロンの第2の放出を遅延させることができる。

30

【0027】

実施形態では、前記医薬組成物はマトリックス錠とすることができる。実施形態では、前記マトリックス錠がよく混合された薬物混合物と律速賦形剤を有してもよい。膜制御系、マトリックスと水溶性/不溶性ポリマー、および浸透圧系など、多数の持続性および/または遅延放出性錠を利用することができる。前記錠剤は、ソラベグロンのアモルファス形状または結晶性形状を含んでもよい。遅延放出性/持続性放出は、前記錠剤コアに透過性または半透性膜を適用することで、または前記薬物と、高粘度でゲル形成能を有する親水性ポリマーである賦形剤、または薬物分子の拡散を遅くする疎水性賦形剤を混合することで達成可能である。速放性薬物層は、消化管で早期に放出させるために利用可能な錠剤にコーティングすることができるが、遅延放出性放出コアは、消化管の指定領域で一定時間後に薬物の放出を遅延させるようにデザインされる。実施形態では、前記医薬組成物が1単位の用量である。実施形態では、前記医薬組成物が2単位の用量である。

40

【0028】

実施形態では、前記医薬組成物はマルチコア錠とすることができる。実施形態では、前記マルチコア錠は、少なくとも1つの速放性コアおよび同じ錠剤内にコーティングされた少なくとも1つの遅延放出性/持続性放出コアから成る、複数の個別コアを有してもよい。少なくとも1つの速放性コアは、消化管で早期に放出させるために利用可能であるが、遅延放出性/持続性放出コアは、消化管の指定領域で一定時間後に薬物の放出を遅延させ

50

るようにデザインされる。実施形態では、前記医薬組成物が1単位の用量である。実施形態では、前記医薬組成物が2単位の用量である。

【0029】

実施形態では、前記医薬組成物は消化管保持経口送達系とすることができる。実施形態では、前記消化管保持経口送達系が、それを必要とする患者にソラベグロンを複数回放出するための、ソラベグロン含有消化管保持経口剤形を有してもよい。前記製剤には、速放性および徐放性放出成分をいずれも有する錠剤またはカプセルを含む。前記速放性層はソラベグロンを直ちに消化管に放出し、前記徐放性層は後で消化管内にソラベグロンを放出する。前記消化管保持経口剤形は粘膜附着性、膨潤性、高密度、またはフローティング技術を利用し、胃内滞留時間を延長することで、胃または上部消化管での第1および第2の放出時間を延長させることができる。いずれの放出でも、例えばアモルファスまたは結晶性固体など、いずれの物理的形状のソラベグロンを含んでもよい。実施形態では、前記医薬組成物が1単位の用量である。実施形態では、前記医薬組成物が2単位の用量である。

10

【0030】

実施形態では、ソラベグロンの第1の放出およびソラベグロンの第2の放出では、ソラベグロンの量が同一であっても、異なってもよい。実施形態では、ソラベグロンの第1の放出量は約75mg~約250mgであってもよい。実施形態では、ソラベグロンの第2の放出量は約100mg~約400mgであってもよい。実施形態では、ソラベグロンの第1の放出および第2の放出量は約125mgであってもよい。実施形態では、ソラベグロンの第1の放出および第2の放出は約200mgであってもよい。実施形態では、ソラベグロンの第1の放出量は約125mg、ソラベグロンの第2の放出量は約200mgであってもよい。実施形態では、ソラベグロンの第1の放出量は30、35、40、45、50、55、60、65、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、または500mgであってもよい。ソラベグロンの第2の放出量は30、35、40、45、50、55、60、65、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、または500mgであってもよい。

20

30

40

【0031】

実施形態では、前記医薬組成物がさらに治療有効量の1若しくはそれ以上の追加治療薬を有してもよい。実施形態では、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬を、抗ムスカリン作用薬、アドレナリン受容体遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、一過性受容体電位(TRP)タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、5-レダクターゼ阻害薬、ホスホシホエステラーゼ-5阻害薬、または経皮的脛骨神経刺激としてもよい。実施形態では、前記抗ムスカリン作用薬はトルテロジン、オキシブチニン、トロスピウム、ソリフェナシン、ダリフェナシン、プロピベリン、フェソテロジン、およびその薬学的に許容される塩としてもよい。実施形態では、アドレナリン受容体遮断薬はタムス

50

ロシン、アルフゾシン、およびシロドシンおよびその薬学的に許容される塩としてもよい。実施形態では、5-レダクターゼ阻害薬はフィナスチリド、デュタステリド、およびその薬学的に許容される塩としてもよい。実施形態では、ホスホジエステラーゼ-5阻害薬はシルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、ウデナフィル、アバナフィル、およびその薬学的に許容される塩としてもよい。

#### 【0032】

実施形態では、本明細書に説明されるとおり、それを必要とする被験者に医薬組成物を投与する工程を有する、疾患を治療する方法が提供される。実施形態では、前記疾患はLUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安、その組み合わせである可能性がある。実施形態では、LUTSの治療に尿意逼迫の治療または頻度低下、夜間頻尿の抑制、排尿頻度の抑制、尿失禁の抑制、排尿量増加、排尿後残尿量の減少、および/または患者報告による転帰の改善が含まれる可能性がある。実施形態では、前記医薬組成物は1日1回投与することができる。実施形態では、前記医薬組成物は1日2回投与することができる。

10

#### 【0033】

実施形態では、そのような疾患を治療する方法がさらに治療有効量の1若しくはそれ以上の追加治療薬を有してもよい。実施形態では、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する医薬組成物の投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。実施形態では、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬を、抗ムスカリン作用薬、アドレナリン受容体遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、一過性受容体電位(TRP)タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、5-レダクターゼ阻害薬、ホスホシホエステラーゼ-5阻害薬、または経皮的脛骨神経刺激としてもよい。実施形態では、前記抗ムスカリン作用薬はトルテロジン、オキシブチニン、トロスピウム、ソリフェナシン、ダリフェナシン、プロピベリン、フェソテロジン、およびその薬学的に許容される塩としてもよい。

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0034】

【図1】図1 第1目標の $C_{max}$ を達成し、第1目標の $C_{min}$ で一定期間を提供し、第2目標の $C_{max}$ を達成し、最終的に第2目標の $C_{min}$ で一定期間を提供する、二段階放出医薬組成物の図解。

30

【図2】図2 ソラベグロンの濃度が $EC_{90}$ となるまで1時間インキュベーション後に実施した、ソラベグロンに対する累積濃度反応曲線(CCRC)。

【図3】図3 ソラベグロンの濃度が $EC_{90}$ となるまで3時間インキュベーション後に実施した、ソラベグロンに対する累積濃度反応曲線(CCRC)。

【図4】CL-316,243の濃度が $EC_{90}$ となるまで3時間インキュベーション後に実施した、CL-316,243に対する累積濃度反応曲線(CCRC)。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0035】

-3アドレノレセプターの脱感作を予防又は抑制するため、本明細書では、重大な受容体脱感作およびこれを達成する医薬組成物を誘発しないレベルで受容体の薬物占有が生じるように、-3アドレノレセプター作動薬の治療上の投与が行われると説明している。

40

#### 【0036】

GPCRの分野では、受容体が作動薬に長時間占有されると、受容体が脱感作する可能性があることは定着している。これを制限する方法は、受容体から作動薬を離すことであり、前記受容体を作動薬による占有から解放させることである。受容体全体を集団として検討する場合、受容体の全集団が非占有となっている必要はなく、受容体の全集団の一部が占有していても、受容体の脱感作が予防され、機能が保存される可能性がある。すなわち、受容体占有率が100%未満であれば、数パーセントはまだ受容体が再感作する可能性がある。

50

## 【 0 0 3 7 】

本明細書に説明した特定の医薬組成物と投与方法では、重大な受容体脱感作は生じないが、投与方法を確保することで、 $\beta$ -3 アドレノレセプターの刺激が最適化されるため、標的組織に投与した治療薬から十分な利益が得られるようになる。本出願書類の治療薬は、 $\beta$ -3 アドレノレセプター作動薬のソラベグロンであり、少なくとも2回の連続放出で投与される。前記放出の振幅および期間は選択されたものであり、 $\beta$ -3 アドレノレセプターはダウンレギュレートせず、受容体系分子の結合親和性は低下しないようになっている。

## 【 0 0 3 8 】

本出願書類の実施形態は、少なくとも2回連続放出される治療有効量のソラベグロンを有する医薬組成物について説明し、各放出は、第1の放出と第2の放出との間、および第2の放出とその後の医薬組成物との間の血漿濃度 [ C ] も低下し、 $\beta$ -3 アドレノレセプターの回復時間が十分とれるようにするが、組織反応が最適となるような、治療有効量の血漿濃度 [ C ] および疾患を治療するためにこれを利用する方法を提供するために最適化される。そのような医薬組成物の典型的実施形態およびその放出プロファイルは ( 図 1 ) に提供される。

10

## 【 0 0 3 9 】

そのような疾患を治療する薬物の投与は、経口または非経口投与経路により行うことができる。経口投与経路については、医薬組成物が望みの時点で全身吸収される薬物を放出し、望みの全身血漿中薬物濃度を放出すると説明される。

20

## 【 0 0 4 0 】

## 定義

本明細書に用いるとおり、「約」の用語は特定値の + / - 10 % を意味する。例えば、「約 50 %」は 45 % ~ 55 % の範囲を意味する。

## 【 0 0 4 1 】

本明細書に用いるとおり、「作動薬」の用語は化合物を指し、これがあると受容体の生物学的活性が、前記受容体の天然リガンドがあることで生じる生物学的活性と同等になる。

## 【 0 0 4 2 】

「生物学的に許容できる」という表現は、一般に安全で非毒性とみなされる分子および組成物を指す。特に、本出願書類の医薬組成物に使用される薬学的に許容される基剤、希釈剤、または他の賦形剤は、患者に投与した場合に生理学的に許容でき、他の成分と適合し、典型的にはアレルギーまたは同様の有害反応 ( 例えば、急性胃ぜん動、浮動性めまいなど ) を生じない。好ましくは、本明細書に用いるとおり、「薬学的に許容される」の用語は、連邦または州政府の規制当局により承認されているか、米国薬局方、または他の一般的に承認されている、動物、特にヒトに使用される薬局方に掲載されていることを意味する。「薬学的に許容される塩」の用語は、本明細書に用いるとおり、哺乳類で使用するために安全で効果的であり、望みの生物学的活性を有する用途の化合物塩を含む。薬学的に許容される塩には、本出願書類の化合物または本出願書類の方法に従って特定された化合物に存在する酸性または塩基性基の塩を含む。薬学的に許容される酸付加塩には、これに限定されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩 ( g e n t i s i n a t e )、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、ベンゼン酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩 ( すなわち、1, 1' - メチレン - ビス - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエ酸塩 ) ) を含む。本出願書類の特定の化合物は、様々なアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成することができる。適切な塩基性塩には、これに限定されるものではないが、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛、鉄、

30

40

50

およびジエタノールアミン塩を含む。薬学的に許容できる塩基付加塩も、有機アミンなどのアミンを用いて形成される。適切なアミンの例は、 $\text{N,N}'$ -ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、およびプロカインである。

【0043】

本明細書に用いるとおり、「薬物送達系」の表現は、例えば、これに限定されるものではないが、錠剤、カプセル、顆粒剤、粉末、液体、懸濁液、坐剤、軟膏剤、クリーム、およびエアロゾルなど、それを必要とする患者に治療薬を投与するため、ヒトの手により製剤化することができる物理的形狀、溶媒、または組成物を指す。

【0044】

本明細書に用いるとおり、「下部尿路症候群」つまり「LUTS」の表現は、排尿頻度の増加、尿意逼迫の増加、排尿痛、過度の夜間排尿（夜間頻尿）、尿勢減弱（poor stream）、過活動膀胱、排尿躊躇、終末時滴下、不完全排尿、および溢流性尿失禁を有する医学的症状群を指す。

【0045】

本明細書に用いるとおり、「過活動膀胱」または「OAB」は、尿意逼迫、頻尿、夜間頻尿、無意識の排尿、および切迫性尿失禁を有する医学的症状群を指す。

【0046】

本明細書に用いるとおり、「治療薬」の用語は、被験者の望まない状態または疾患を治療、闘病、改善、予防、または改善するために利用される薬物を意味する。

【0047】

本明細書に用いるとおり、「有効量」は少なくとも1つの症状または特定の疾患または病的過程のパラメータを測定可能な程度に抑制する量を指す。

【0048】

本明細書に用いるとおり、「脱感作」の用語は、受容体、特に本出願書類では $\beta$ -3アドレノレセプターが長時間作動薬に過剰曝露し、同様の生理学的反応を達成するためには増量した作動薬を投与する必要がある状態を指す。これは長時間の作動薬曝露後、前記受容体はそのシグナル伝達カスケードから分離するというプロセスであるため、受容体活性化の生物学的作用は減弱する。

【0049】

本明細書に用いるとおり、本出願書類の組成物の「治療有効量」の用語は所定の量であり、薬物治療に該当する妥当な利益/リスク比で治療される被験者に治療効果を与える。前記治療効果は客観的（すなわち、一部の試験またはマーカーによって測定可能）なこともあれば、主観的（すなわち、被験者が変化の指標を与える、または効果を感じる、または医師が変化を観察する）なこともある。

【0050】

本明細書に用いるとおり、「治療する（「treat」、「treated」、または「treating」）」の用語は、治療および予防または予防的措置を指し、前記対象は、望まない生理学的状態、疾患または病気を（部分的または全体的に）予防するまたは鈍化させる（例えば、その発症を軽減するまたは遅延させる）、または異常となった、または異常となるようなパラメータ、値、機能、または結果の低下の部分的または完全な回復または阻害など、有益または望みの臨床結果を得ることである。本出願書類の目的で、有益または望ましい臨床結果には、これに限定されるものではないが、症状の緩和；状態、疾患、または病気発症の程度または勢いまたは速度の低減；状態、疾患、または病気の状態の安定化（すなわち、安定化しない）；前記状態、疾患、または病気発症の遅延または進行の鈍化；および（部分または完全）寛解（実際の臨床症状の迅速な緩和または前記状態、疾患または病気の向上または改善となるか否かにかかわらず）を含む。治療では、過度の副作用を生じずに、臨床的に有意な反応を引き出そうとする。

【0051】

本明細書に用いるとおり、「放出する」、「送達する」、「パルス送達器」は医薬組成

10

20

30

40

50

物および治療方法を指し、治療薬は生物学的または外的誘因の結果として、または特定の時間のずれ後、所定の短時間の時間内に急速に送達される。

【0052】

本明細書に用いるとおり、「速放性」の用語は、短時間、典型的には30分以内に有効成分を放出する医薬組成物を指す。

【0053】

本明細書に用いるとおり、「徐放性」の用語は、それ以外は有効成分を直ちに放出しない、例えば、4時間、8時間、12時間、16時間および24時間などの長時間にわたり、持続的または制御された速度で有効成分放出することができる、または例えば、腸管で投与量を放出する腸溶性組成物など、設定時間後に前記薬物の投与放出する医薬組成物を指す。

10

【0054】

本明細書に用いるとおり、「QD」および「q.d.」の用語は（ラテン語の *quaque die* から）1日1回を意味する。

【0055】

本明細書に用いるとおり、「BID」および「b.i.d.」の用語は（ラテン語の *bis in die* から）1日2回を意味する。

【0056】

本明細書に用いるとおり、「TID」および「t.i.d.」の用語は（ラテン語の *ter in die* から）1日3回を意味する。

20

【0057】

本明細書に用いるとおり、「 $C_{max}$ 」、「 $C_{min}$ 」、「 $T_{max}$ 」、および「 $T_{min}$ 」の用語は、時間に対して薬物濃度を薬物動態学的に解析する際に使用する用語である。 $C_{max}$  は、薬物投与後および2回目の投与前に、身体の特特定コンパートメントまたは試験部位で薬物が達成する最大（またはピーク）血漿中濃度を指す用語である。 $C_{max}$  は  $C_{min}$  の反対であり、 $C_{min}$  は投与後に薬物が達成する最小（またはトラフ）濃度である。 $T_{max}$  は  $C_{max}$  が観察された時間を説明するために薬物動態学で使用される用語であり、 $T_{min}$  は前記薬物投与後および2回目の投与前に  $C_{min}$  が観察された時間を説明するために薬物動態学で使用される用語である。

【0058】

実施形態

本明細書に用いるとおり、「曲線下面積」および「AUC」の用語は、時間に対して薬物濃度を示した（数学的には定積分として知られる）薬物動態学的プロットの曲線下面積である。

30

【0059】

1つの実施形態では、本出願書類により治療有効量のソラベグロンを有する医薬組成物について説明し前記医薬組成物は、第1目標  $C_{max}$ 、第2目標  $C_{max}$ 、第1目標  $C_{max}$  と第2目標  $C_{max}$  との間の第1目標  $C_{min}$ 、およびの第2目標  $C_{max}$  後の第2目標  $C_{min}$  を達成する。さらなる実施形態でも医薬組成物について説明し、前記医薬組成物は24時間中約6～約9時間で約  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下の血漿中濃度を達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記医薬組成物は24時間にわたり約  $11,000 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  ～約  $30,000 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  の標的AUCを達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1目標  $C_{max}$  は1回目のソラベグロン放出開始後に達成され、前記第2目標  $C_{max}$  は2回目のソラベグロン放出開始後に達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1目標  $C_{max}$  は約  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～約  $3.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第2目標  $C_{max}$  は約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～約  $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1目標  $C_{min}$  は約  $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第2目標  $C_{min}$  は約  $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～約  $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実

40

50

施形態では医薬組成物について説明し、前記第1目標  $C_{max}$  ~ 前記第2目標  $C_{max}$  までの時間は約2 ~ 約8時間である。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1の  $C_{min}$  は初回投与後約4 ~ 約8時間で達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第2の  $C_{min}$  は前記医薬組成物投与後約24時間までに達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1の  $C_{max}$  は初回投与後約0.75 ~ 約4時間で達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第2の  $C_{max}$  は第1の  $C_{min}$  後約2 ~ 約8時間で達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1の放出がソラベグロン約75 mg ~ 約400 mgを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第2の放出がソラベグロン約100 mg ~ 約400 mgを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、この医薬組成物は、さらに、抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5-レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬から成る群から選択される1若しくはそれ以上の追加治療薬を有する。

10

#### 【0060】

1つの実施形態では、本出願書類において、ソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する少なくとも1つの速放性組成物、およびソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する少なくとも1つの除放性組成物について説明する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物がソラベグロン約75 mg ~ 約400 mgを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの除放性組成物がソラベグロン約100 mg ~ 約400 mgを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が、治療を必要とする患者に投与後約0.75 ~ 約4時間で血漿中  $C_{max}$  を達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの除放性組成物が、最初の  $C_{min}$  後約2 ~ 約8時間で血漿中  $C_{max}$  を達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、この医薬組成物は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療を有し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療は抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5-レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬から成る群から選択される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物の投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が、約0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約3.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血漿中  $C_{max}$  を達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの除放性組成物が、約1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血漿中  $C_{max}$  を達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、約0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の  $C_{min}$  が、治療を必要とする患者に投与後約4 ~ 約8時間で達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、約0.01  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の  $C_{min}$  が、治療を必要とする患者に投与後約24時間までに達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1放出組成物が約125 mgのソラベグロンを有し、前記第2放出組成物が約125 mgのソラベグロンを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1放出組成物が約200 mgのソラベグロンを有し、前記第2放出組成物が約200 mgのソラベグロンを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1放出組成物が約125 mgのソラベグロンを有し、前記第2放出組成物が約200 mgのソラベグロンを有する。

20

30

40

50

## 【0061】

1つの実施形態では、本出願書類により治療有効量のアモルファス状固体形態のソラベグロンを有する医薬組成物について説明し、前記医薬組成物は、第1目標  $C_{max}$ 、第2目標  $C_{max}$ 、第1目標  $C_{max}$  と第2目標  $C_{max}$  との間の第1目標  $C_{min}$ 、およびの第2目標  $C_{max}$  後の第2目標  $C_{min}$  を達成する。1つの実施形態では、本出願書類により治療有効量のソラベグロン塩酸塩の形態を有する医薬組成物について説明し、前記医薬組成物は、第1目標  $C_{max}$ 、第2目標  $C_{max}$ 、第1目標  $C_{max}$  と第2目標  $C_{max}$  との間の第1目標  $C_{min}$ 、およびの第2目標  $C_{max}$  後の第2目標  $C_{min}$  を達成する。さらなる実施形態でも医薬組成物について説明し、前記医薬組成物は24時間中約6～約9時間で約  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下の血漿中濃度を達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記医薬組成物は約  $11,000 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  ～約  $30,000 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  の標的AUCを達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、この医薬組成物は、さらに、2種類の異なる放出経路のソラベグロンを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記2種類の放出経路が2種類の異なる薬物送達系に含まれる。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記2種類の異なる薬物送達系がBID投与される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記BID投与は約6～約18時間の期間を空けて行われる。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記2種類の放出経路が同じ薬物送達系に含まれる。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記送達媒体は、錠剤、二層錠、カプセル、マルチパーティクル、薬物コーティングスフィア/ペレット、マトリックス錠、およびマルチコア錠からなる群から選択される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1目標  $C_{max}$  は1回目のソラベグロン放出開始後に達成され、前記第2目標  $C_{max}$  は2回目のソラベグロン放出開始後に達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1目標  $C_{max}$  は約  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～約  $3.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第2目標  $C_{max}$  は約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～約  $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1目標  $C_{min}$  は約  $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第2目標  $C_{min}$  は約  $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$  ～約  $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1目標  $C_{max}$  ～前記第2目標  $C_{max}$  までの時間は約2～約8時間である。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1の  $C_{min}$  は初回投与後約4～約8時間で達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第2の  $C_{min}$  は前記医薬組成物投与後約24時間までに達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1の  $C_{max}$  は初回投与後約0.75～約4時間で達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第2の  $C_{max}$  は第1の  $C_{min}$  後約2～約8時間で達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1の放出がソラベグロン約  $30 \text{ mg}$  ～約  $500 \text{ mg}$  を有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第2の放出がソラベグロン約  $30 \text{ mg}$  ～約  $500 \text{ mg}$  を有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、この医薬組成物は、さらに、抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5-レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬から成る群から選択される1若しくはそれ以上の追加治療薬を有する。

## 【0062】

1つの実施形態では、本出願書類により治療有効量のソラベグロンを有する医薬組成物について説明し、前記医薬組成物は少なくとも2段階の放出でソラベグロンを放出し、ソラベグロンの第1の放出では第1目標の  $C_{max}$  を達成し、第2のソラベグロンの放出では第2目標の  $C_{max}$  を達成し、第1目標の  $C_{min}$  は第1の放出と第2の放出との間で達成され、第2の  $C_{min}$  は第2の放出後に達成される。本出願書類のさらなる実施形態

では医薬組成物について説明し、前記第1目標の $C_{max}$ は約 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ～約 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、前記第1の $C_{min}$ は約 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ～約 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、前記第2目標の $C_{max}$ は約 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ～約 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、前記第2の $C_{min}$ は約 $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ ～約 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ である。本出願書類の1つの実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1の $C_{max}$ は第1の放出後約1～約3時間で達成され、前記第1の $C_{min}$ は第1の放出後約2～約4時間で達成され、前記第1目標の $C_{max}$ と前記第2目標の $C_{max}$ との間の時間は約2～約8時間であり、前記第2の $C_{max}$ は第2の放出後約1～約3時間で達成され、前記第2の $C_{min}$ は第2の放出後約3～約8時間で達成される。本出願書類のさらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記第1の放出はソラベグロン約 $100 \text{mg}$ ～約 $300 \text{mg}$ を有し、前記第2の放出はソラベグロン約 $100 \text{mg}$ ～約 $300 \text{mg}$ を有する。本出願書類の他の実施形態では医薬組成物について説明し、ソラベグロンの濃度は約12～18時間の間、約 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である。本出願書類のさらに他の実施形態では医薬組成物について説明し、この医薬組成物は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療を有し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療は抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、5-レダクターゼ阻害薬、ホスホジエステラーゼ-5阻害剤、または経皮的脛骨神経刺激であり、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物を投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0063】

1つの実施形態では、本出願書類において、ソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する少なくとも1つの速放性組成物、およびソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する、少なくとも1つの徐放性組成物について説明する。追加の実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が約 $100 \text{mg}$ ～約 $300 \text{mg}$ のソラベグロンを有し、前記徐放性組成物が約 $100 \text{mg}$ ～約 $300 \text{mg}$ のソラベグロンを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、少なくとも1つの速放性組成物がそれを必要とする患者に投与後約1～約3時間で血漿中 $C_{max}$ を達成し、少なくとも1つの徐放性組成物がそれを必要とする患者に投与後約5～約11時間で血漿中 $C_{max}$ を達成する。他の実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が約 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ～約 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿中 $C_{max}$ を達成し、前記少なくとも1つの徐放性組成物が約 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ～約 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿中 $C_{max}$ を達成する。さらに追加の実施形態では医薬組成物について説明し、 $C_{min}$ 約 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ～約 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ はそれを必要とする患者に投与後約3～約5時間で達成され、 $C_{min}$ 約 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満はそれを必要とする患者に投与後約12時間後に達成される。本出願書類のさらに他の実施形態では医薬組成物について説明し、この医薬組成物は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療を有し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療は抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、5-レダクターゼ阻害薬、ホスホジエステラーゼ-5阻害剤、または経皮的脛骨神経刺激であり、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物を投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。

#### 【0064】

1つの実施形態では、本出願書類において、ソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する少なくとも1つの速放性組成物、およびソラベ

グロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する、少なくとも1つの除放性組成物について説明する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物がソラベグロン約75mg～約400mgを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの除放性組成物がソラベグロン約75mg～約400mgを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が、治療を必要とする患者に投与後約0.75～約4時間で血漿中 $C_{max}$ を達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの徐放性組成物が、治療を必要とする患者に投与後約6～約16時間で血漿中 $C_{max}$ を達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、この医薬組成物は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療を有し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療は抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5-レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬から成る群から選択される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物の投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が、約1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿中 $C_{max}$ を達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの除放性組成物が、約1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血漿中 $C_{max}$ を達成する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、約0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の $C_{min}$ が、治療を必要とする患者に投与後約4～約8時間で達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、約0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ～約1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の $C_{min}$ が、治療を必要とする患者に投与後約24時間で達成される。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が約125mgのソラベグロンを有し、前記少なくとも1つの徐放性組成物が約125mgのソラベグロンを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が約200mgのソラベグロンを有し、前記少なくとも1つの徐放性組成物が約200mgのソラベグロンを有する。さらなる実施形態では医薬組成物について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が約125mgのソラベグロンを有し、前記少なくとも1つの徐放性組成物が約200mgのソラベグロンを有する。

#### 【0065】

本出願書類の医薬組成物は、上記の疾患に対して被験者として知られる様々な哺乳類種、例えばヒトに、約1グラムまで、好ましくは約800mgまで、さらに好ましくは約600mgまでの有効量で1日1回の治療法により、経皮的、経口的、または皮下または静脈内など非経口的、および舌下に投与することができる。

#### 【0066】

本出願書類の医薬組成物は、本明細書に説明した使用方法のいずれについても、例えば錠剤、カプセル、顆粒、または粉末の形態などの経口；舌下；口腔；皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射または注入法などの非経口（例えば、滅菌注射用水性または非水性溶液または懸濁液）；非毒性の薬学的に許容できる溶媒または希釈液を含む投与量単位の製剤など、いかなる適切な方法でも投与することができる。本組成物は、例えば、速放性または持続放出性放出に適した形態で投与することができる。速放性放出または持続放出性放出は、本化合物を有する適切な医薬組成物の使用により、特に持続放出性放出の場合は、皮下インプラントまたは浸透圧ポンプなどの装置の使用により達成することができる。本組成物はリポソームにより投与可能である。

#### 【0067】

- 3 アドレノレセプター作動薬製剤は、前記吸収プロフィールを大きく変更する可能

性がある。例えば、一部の化合物は消化管の異なる領域にそれぞれ吸収される。吸収に係る要因の一部には、pH依存性、溶解性、粒径、親油性、イオン化、消化管運動性、またはトランスポーターなどが考えられる。ソラベグロン吸収の現在の例では、ソラベグロンがpH依存性の溶解性および吸収を示している。したがって、ソラベグロンおよびその医薬品の塩は近位消化管で最適な吸収を示す。遠位消化管でソラベグロンのpH依存性の溶解性を改善する医薬組成物が本明細書に提示される。これらの改善した条件では、ソラベグロンの第2の放出および吸収が得られる。したがって、pHに基づく遠位消化管でのソラベグロンの放出方法を本明細書に提示する。

#### 【0068】

第2の遅延放出となる別の例は、前記剤形の通過時間に基づいている。これは、前記剤形コーティングの時間依存的破壊により達成可能である。前記消化管については十分理解され、前記コーティングは消化管内の特異的領域に対応する特定の時間範囲内で破壊されるように設計されている。医薬組成物および使用方法は、時間依存的破壊に基づくソラベグロンの放出について本明細書に示している。

#### 【0069】

経口投与の典型的組成物には、例えば、懸濁剤としてバルク、アルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムを与える微結晶性セルロース、粘土増加剤としてメチルセルロース、および当該分野で知られるような甘味料または香料を含む乳剤および懸濁液、および、例えば、微結晶性セルロース、第二リン酸カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび/またはラクトースを含む速放錠、および/または当該分野で既知のもののような、他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤、および潤滑剤を含む。本出願書類の組成物は、舌下および/または口腔投与により口腔からも送達可能である。成形錠剤、圧縮錠剤、または凍結乾燥錠剤が、使用できる典型的な形態である。典型的な組成物には、マンニトール、ラクトース、スクロース、および/またはシクロデキストリンなどの速溶性希釈剤を用いた本 - 3 アドレノレセプター作動薬を製剤化したものを含む。本出願書類の組成物は、例えば、PULSINCAP (登録商標)、MICROPUMP (登録商標)、MEDUSA (商標)、PORT (登録商標) システム、CHRONOTROPIC (登録商標)、TIME CLOCK (登録商標)、多層錠、DIFFUCORE (登録商標)、破断可能錠、ACCU-BREAK (登録商標) システム、DIFFUCAPS (登録商標)、DIFFUTABS (登録商標)、Eurand MINITABS (登録商標)、MICROCAPS (登録商標)、SODAS (登録商標)、IPDAS (登録商標)、OsDrC (登録商標)、OptiDose (商標)、OptiMelt (商標)、ZYDIS (登録商標)、CODAS (登録商標)、PRODAS (登録商標)、TMDS (登録商標)、DMDS (登録商標)、PMDS (登録商標)、GEOCLOCK (登録商標)、GEOMATRIX (登録商標)、PULSYS (登録商標)、OROS (登録商標)、INTELLIMATRIX (登録商標)、およびVERSETROL (登録商標) などのパルス送達システムの形態をとることができる。セルロース (avice1) またはポリエチレングリコール (PEG) などの高分子量賦形剤も、そのような製剤に含むことができる。そのような製剤には、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (SCMC)、無水マレイン酸コポリマー (例えば、Gantrez)、およびポリアクリル酸コポリマー (例えば、Carbopol 934) などの放出を制御する薬物など粘膜付着を助ける添加物を含むことができる。製造しやすく、使用しやすくするため、潤滑剤、流動促進剤、香料、着色剤、および安定剤を加えてもよい。

#### 【0070】

本出願書類の医薬組成物の治療薬は、例えば、ナノ粒子、結晶性固体、アモルファス固体、多形体、例えば、カチオン、アニオン、および双性イオンなどのイオン性固体、薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒、立体異性体、溶液、および懸濁液などの当業者に既知の物理的形狀で存在することができる。結晶性固体は均一な分子間力により規則正しい配列の成分であるが、アモルファス固体の成分は規則正しく配列されていない。水和物は少

10

20

30

40

50

なくとも1つの水分子を結晶母体に組み込んだ基質である。溶媒和物は少なくとも1つの溶媒分子を結晶母体に組み込んだ基質である。多形体は、同じ分子式および結合原子の配列を有する分子の異なる結晶構造を示す。立体異性体は同じ分子式および結合原子（構成要素）の配列を有する異性体分子であるが、空間中の原子の三次元配向性のみが異なる。

【0071】

さらに、本出願書類の医薬組成物の治療薬は、例えば、重水素化体、トリチウム化体、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ など、当業者に既知の同位体として存在することができる。

【0072】

非経口投与の典型的組成物には、例えば、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、ポリエチレングリコール、リンガー液、等張食塩水溶液、または他の適切な分散剤または湿潤剤および合成モノ-またはジグリセリドを含む懸濁剤、およびオレイン酸またはCremaphorを含む脂肪酸などの適切な非毒性、非経口的に許容可能な希釈液または溶媒を含むことができる注射用溶液または懸濁剤を含む。

10

【0073】

経皮投与用の典型的な組成物には、経皮治療システム（以下「TTS」）を含む。TTSは層構造を有し、貯蔵層に少なくとも1つの活性医薬成分を有するパッチである。マトリックス型TTSと貯蔵型TTSは区別され、マトリックス型では前記活性医薬成分を含む貯蔵層が加圧のみで接着する接着仕上げを有し、貯蔵型では膜が前記活性医薬成分の放出率をコントロールし、適切な加圧のみで接着する追加接着層が存在する。

【0074】

直接膀胱に送達される典型的な組成物には、カテーテルにより埋め込む持続放出性固体薬物コア装置が含まれる。

20

【0075】

特定の被験者に対する特異的用量値および投与量の頻度は変化し、利用する特異的 - 3アドレノレセプター作動薬の活性、その化合物の代謝安定性および作用時間、被験者の種、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与方法および時間、排泄速度、薬物併用、および特定疾患の重症度を含む様々な要因に依存することは理解される。

【0076】

本出願書類には、その範囲内に活性成分として治療有効量のソラベグロンを単独または医薬基剤または希釈剤との併用で有する医薬組成物を含む。選択的に、本発明の医薬組成物は単独で使用するか、または、抗ムスカリン作用薬、 アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5-レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬を含む、LUTSの治療に有用な、他の適切な治療薬または治療と併用することができる。

30

【0077】

選択的に、本発明の医薬組成物は単独で使用するか、肥満、糖尿病、心不全、過敏性腸症候群（IBS）、早期陣痛、不安、またはうつ病の治療に有用な他の適切な治療薬または治療と併用することができる。

【0078】

そのような他の治療薬は、本発明に従って、医薬組成物を含む - 3アドレノレセプター作動薬の投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。

40

【0079】

本出願書類の医薬組成物と併用するのに適した抗ムスカリン作用薬の例には、トルテロジン、オキシブチニン、ソリフェナシン、ダリフェナシン、プロピベリン、フェソテロジン、および薬学的に許容されるその塩を含む。

【0080】

本出願書類の医薬組成物と併用するのに適した アデノレセプター遮断薬の例には、タムスロシン、アルフゾシン、およびシロドシンを含む。

【0081】

50

本出願書類の医薬組成物と併用するのに適した5 - レダクターゼ阻害薬の例には、フィナステリド、デュタステリド、および薬学的に許容されるその塩を含む。

【0082】

本出願書類の医薬組成物と併用するのに適したホスホジエステラーゼ - 5 阻害薬の例には、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、ウデナフィル、アバナフィル、および薬学的に許容されるその塩を含む。

【0083】

肥満の治療薬に適した例は、オルリスタット (Xenical (登録商標))、lorcaserin (Belviq (登録商標))、フェンテルミンおよびトピラマート (Qsymia (登録商標))、プロピオンおよびナルトレキソン (Contrave (登録商標))、およびリラグルチド (Saxenda (登録商標)) などの不確定の模倣剤である。

10

【0084】

糖尿病の治療薬に適した例は、メトホルミン、スルホニルウレア (DiaBeta (登録商標))、Glynase (登録商標)、グリピジド (Glucotrol (登録商標))、グリメピリド (Amaryl (登録商標))、meglitinides、レパグリニド (Prandin (登録商標))、ナテグリニド (Starlix (登録商標))、チアゾリジンジオン (Actos (登録商標))、Avandia (登録商標)、DPP-4 阻害薬、シタグリプチンリン (Januvia (登録商標))、サクサグリプチン (Onglyza (登録商標))、リナグリプチン (Tradjenta (登録商標))、プリン作動薬 GLP-1 受容体作動薬エキセナチド (Byetta (登録商標))、リラグルチド (Victoza (登録商標))、SGLT2 阻害薬、カナグリフロジン (Invokana (登録商標))、ダパグリフロジン (Farxiga (登録商標))、およびインスリンである。

20

【0085】

心不全に適した治療薬の例は、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、エナラプリル、リシノプリル、アンギオテンシン II 受容体遮断薬、(Losartan (登録商標))、(Valsartan (登録商標))、遮断薬 (Carvedilol (登録商標))、メトプロロール、ピソプロロール、利尿薬、ヒドロクロチアジド、フロセミド、アルドステロン拮抗薬、スピロラクトン、エプレレノン (Inspra (登録商標))、変力薬、およびジゴキシン (登録商標) である。

30

【0086】

IBSに適した治療薬の例は、アロセトロン (Lotronex (登録商標))、ルビプロストン (Amitiza (登録商標))、エルクサドリン (Viberzi (登録商標))、リナクロチド (Linzess (登録商標))、リファキシミン (Xifaxan (登録商標))、繊維サプリメント (OTC)、オオバコ (Metamucil (登録商標))、メチルセルロース (Citrucel (登録商標))、止痢薬、ロペラミド (Imodium (登録商標))、胆汁酸結合剤、コレステラミン (Prevalite (登録商標))、コレステポール (Colestid (登録商標))、コレセベラム (Welchol (登録商標))、抗コリン薬および鎮痙薬 (Levsin (登録商標))、およびジシクロミン (Bentyl (登録商標)) である。

40

【0087】

早期産に適した治療薬の例は、子宮収縮抑制薬、硫酸マグネシウム、コルチコステロイド、テルブタリン、リトドリン、ニフェジピン、オキシトシン受容体拮抗薬 (Atosiban (登録商標)) である。

【0088】

不安に適した治療薬の例は、エスシタロプラム (Lexapro (登録商標))、デュロキセチン (Cymbalta (登録商標))、ベンラファキシン (Effexor XR (登録商標))、およびパロキセチン (Paxil (登録商標))、ブスピロンベンゾジアゼピン系アルプラゾラム (Xanax (登録商標))、ジアゼパム (Valium (

50

登録商標))、およびロラゼパム (Ativan (登録商標)) である。

【0089】

うつ病に適した治療薬の例は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、フルオキセチン (Prozac (登録商標))、パロキセチン (Paxil (登録商標))、Pexeva (登録商標))、セルトラリン (Zoloft (登録商標))、シタロプラム (Celebra (登録商標))、エスシタロプラム (Lexapro (登録商標))、セロトニン-ノルエピネフリン再取込阻害薬 (SNRI)、デュロキセチン (Cymbalta (登録商標))、ベンラファキシン (Effexor XR (登録商標))、デスベンラファキシン (Pristiq (登録商標))、Khedezla (登録商標))、レボミルナシبران (Fetzima (登録商標))、ノルエピネフリン-ドパミン再取込阻害薬 (NDRI s)、プロピオン (Wellbutrin (登録商標))、Aplenzin (登録商標)、Forfivo XL (登録商標))、非定型抗うつ剤、テラゾドンおよびミルタザピン (Remeron (登録商標))、ボルチオキセチン (Brintellix (登録商標))、ピラドゾン (Viibryd (登録商標))、ピラドゾン、三環系抗うつ薬、イミプラミン (Tofranil (登録商標))、ノルトリプチリン (Pamelor (登録商標))、アミトリプチリン、ドキセピン、トリミプラミン (Surmontil (登録商標))、デシプラミン (Norpramin (登録商標))、プロトリプチリン (Vivactil (登録商標))、モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI s)、トランシルプロミン (Parnate (登録商標))、フェネルジン (Nardil (登録商標))、およびイソカルボキサジド (Marplan (登録商標)) である。

10

20

【0090】

1つの実施形態では、本出願書類においてLUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸管症候群および同様の胃腸障害、早期産、うつ病および不安を治療する方法について説明し、ソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する速放性組成物、およびソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する徐放性組成物を有するソラベグロンを送達する医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を有する。さらなる実施形態では方法について説明し、前記患者は投与後約0.75~約4時間で血漿中 $C_{max}$ は約 $0.5\mu\text{g}/\text{ml}$ ~約 $3.5\mu\text{g}/\text{ml}$ に達する。さらなる実施形態では方法について説明し、前記患者は投与後約4~約8時間で血漿中 $C_{min}$ は約 $0.25\mu\text{g}/\text{ml}$ ~約 $1.5\mu\text{g}/\text{ml}$ に達する。さらなる実施形態では方法について説明し、前記患者は最初の $C_{min}$ 後約2~約8時間で血漿中 $C_{max}$ は約 $1.5\mu\text{g}/\text{ml}$ ~約 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ に達する。さらなる実施形態では方法について説明し、前記患者は投与後約24時間で血漿中 $C_{min}$ は約 $0.01\mu\text{g}/\text{ml}$ ~約 $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ に達する。さらなる実施形態では方法について説明し、この方法は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸管症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬を投与する工程または治療を有し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療は抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5-レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬から成る群から選択される。さらなる実施形態では方法について説明し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物の投与前、投与と同時、または投与後に投与することができる。さらなる実施形態では方法について説明し、前記医薬組成物がそれを必要とする患者に1日1回投与される。

30

40

【0091】

1つの実施形態では、本出願書類はLUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸管症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安を治療する方法について説明し、この方法は医薬組成物を投与する工程を有し、前記医薬組成物は、少なくとも2段階の

50

放出でソラベグロンを放出し、ソラベグロンの第1の放出では第1目標の  $C_{max}$  を達成し、第2のソラベグロンの放出では第2目標の  $C_{max}$  を達成し、第1目標の  $C_{min}$  は第1の放出と第2の放出との間で達成され、第2の  $C_{min}$  は第2の放出後に達成される。さらなる実施形態では方法について説明し、前記第1目標  $C_{max}$  は約  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $3.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では方法について説明し、前記第2目標  $C_{max}$  は約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では方法について説明し、前記第1の  $C_{min}$  は約  $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では方法について説明し、前記第2の  $C_{min}$  は約  $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では方法について説明し、この方法は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬を投与する工程または治療を有し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療は抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5-レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬から成る群から選択される。さらなる実施形態では方法について説明し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物の投与前、投与と同時、または投与後に投与することができる。さらなる実施形態では方法について説明し、前記医薬組成物がそれを必要とする患者に1日1回投与される。

10

#### 【0092】

20

1つの実施形態では、本出願書類においてLUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸管症候群および同様の胃腸障害、早期産、うつ病および不安を治療する方法について説明し、ソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する速放性組成物、およびソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する徐放性組成物を有するソラベグロンを送達する医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を有する。追加の実施形態では方法について説明し、前記患者は投与後約1~約3時間で血漿中  $C_{max}$  は約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  に達する。さらなる実施形態では方法について説明し、前記患者は投与後約3~約5時間で血漿中  $C_{min}$  は約  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  に達する。またさらなる実施形態では方法について説明し、前記患者は投与後約5~約11時間で血漿中  $C_{max}$  は約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  に達する。追加の実施形態では方法について説明し、前記患者は投与後約12時間で血漿中  $C_{min}$  は約  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  未満に達する。さらに追加の実施形態では方法について説明し、前記医薬組成物はそれを必要とする患者に隔日(QOD)、1日1回(QD)、1日2回(BID)、または1日3回(TID)投与される。本出願書類のさらに他の実施形態では医薬組成物について説明し、この医薬組成物は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療を有し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療は抗ムスカリン作用薬、アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、5-レダクターゼ阻害薬、ホスホジエステラーゼ-5阻害剤、または経皮的脛骨神経刺激、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物を投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。

30

40

#### 【0093】

1つの実施形態では、本出願書類はLUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安を治療する方法について説明し、この方法は医薬組成物を投与する工程を有し、前記医薬組成物は、少なくとも2段階の放出でソラベグロンを放出し、ソラベグロンの第1の放出では第1目標の  $C_{max}$  を達成し、第2のソラベグロンの放出では第2目標の  $C_{max}$  を達成し、第1目標の  $C_{min}$  は第1の放出と第2の放出との間で達成され、第2の  $C_{min}$  は第2の放出後に達成される

50

。追加の実施形態では方法について説明し、前記第1目標の  $C_{max}$  は約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、前記第2目標の  $C_{max}$  は約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、前記第1の  $C_{min}$  は約  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、前記第2の  $C_{min}$  は約  $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。本出願書類のさらに他の実施形態では医薬組成物について説明し、この医薬組成物は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療を有し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬または治療は抗ムスカリン作用薬、 アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、5-レダクターゼ阻害薬、ホスホジエステラーゼ-5阻害剤、または経皮的脛骨神経刺激、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物を投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。さらなる実施形態では方法について説明し、前記医薬組成物はそれを必要とする患者に隔日(QOD)、1日1回(QD)、1日2回(BID)、または1日3回(TID)投与される。

10

20

30

40

50

#### 【0094】

1つの実施形態では、本出願書類はOABの1若しくはそれ以上の症状を治療する方法について説明し、前記方法は治療有効量のソラベグロンと少なくとも1つの薬学的に許容できる希釈剤または担体を有し、前記1若しくはそれ以上のOAB症状は尿意逼迫の頻度、夜間頻尿、排尿頻回の増加、および尿失禁から成る群から選択される。さらなる実施形態では方法について説明し、前記医薬組成物は午前中に投与し、または前記医薬組成物は食事とともに投与することができる。追加の実施形態では方法について説明し、過活動膀胱の1若しくはそれ以上の症状改善が、空隙容量による測定では膀胱容積を増加させる。

#### 【0095】

1つの実施形態では、本出願書類はLUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の1日1回の治療について説明し、この治療は前記-3アドレノレセプターを脱感作しないが望みの血漿中  $C_{max}$  を達成し、医薬組成物を有し、治療有効量のソラベグロンを有し、前記医薬組成物は、少なくとも2段階の放出でソラベグロンを放出し、ソラベグロンの第1の放出では第1目標の  $C_{max}$  を達成し、第2のソラベグロンの放出では第2目標の  $C_{max}$  を達成し、第1目標の  $C_{min}$  は第1の放出と第2の放出との間で達成され、第2の  $C_{min}$  は第2の放出後に達成される。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、前記第1目標  $C_{max}$  は約  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $3.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、前記第2目標  $C_{max}$  は約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、前記第1の  $C_{min}$  は約  $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、前記第2の  $C_{min}$  は約  $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 約  $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、この方法は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬を投与する工程または治療を有し、前記さらにもう1つの追加治療薬または治療は抗ムスカリン作用薬、 アデノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5-レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ-5阻害薬から成る群から選択される。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物の投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。

#### 【0096】

1つの実施形態では、本出願書類においてでLUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸管症候群および同様の胃腸障害、早期産、うつ病および不安に対する1日1回の治

療について説明し、この治療は前記 - 3 アドレノレセプターを脱感作しないが望みの血漿中  $C_{m a x}$  を達成し、ソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する少なくとも1つの速放性組成物、およびソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する徐放性組成物を有する。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物がソラベグロン約75 mg ~ 約250 mg を有する。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、前記少なくとも1つの除放性組成物がソラベグロン約100 mg ~ 約400 mg を有する。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が、治療を必要とする患者に投与後約0.75 ~ 約4時間で血漿中  $C_{m a x}$  を達成する。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、前記少なくとも1つの除放性組成物が、最初の  $C_{m i n}$  後約2 ~ 約8時間で血漿中  $C_{m a x}$  を達成する。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、この方法は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬を投与する工程または治療を有し、前記さらにもう1つの加治療薬または治療は抗ムスカリン作用薬、 アドレノレセプター遮断薬、ボツリヌス毒素、プリン作動薬、カンナビノイド、transient receptor potential (TRP) タンパク質阻害薬、プロスタグランジン、経皮的脛骨神経刺激、5 - レダクターゼ阻害薬、およびホスホジエステラーゼ - 5 阻害薬から成る群から選択される。さらなる実施形態では1日1回の治療について説明し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物の投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。

10

20

#### 【0097】

1つの実施形態では、本出願書類はLUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の1日1回の治療について説明し、この治療は前記 - 3 アドレノレセプターまたは機能的反応に至る生化学的経路を脱感作しないが望みの血漿中  $C_{m a x}$  を達成し、医薬組成物を有し、治療有効量のソラベグロンを有し、前記医薬組成物は、少なくとも2段階の放出でソラベグロンを放出し、ソラベグロンの第1の放出では第1目標の  $C_{m a x}$  を達成し、第2のソラベグロンの放出では第2目標の  $C_{m a x}$  を達成し、第1目標の  $C_{m i n}$  は第1の放出と第2の放出との間で達成され、第2の  $C_{m i n}$  は第2の放出後に達成される。追加の実施形態では治療について説明し、前記第1目標の  $C_{m a x}$  は約1.5  $\mu g / m l$  ~ 約4  $\mu g / m l$  であり、前記第2目標の  $C_{m a x}$  は約1.5  $\mu g / m l$  ~ 約4  $\mu g / m l$  であり、前記第1の  $C_{m i n}$  は約0.5  $\mu g / m l$  ~ 約1.5  $\mu g / m l$  であり、前記第2の  $C_{m i n}$  は約0.01  $\mu g / m l$  ~ 約0.5  $\mu g / m l$  である。さらなる実施形態では治療について説明し、この治療は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬を投与する工程を有し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬は抗ムスカリン作用薬、 アドレノレセプター遮断薬、およびホスホジエステラーゼ - 5 阻害剤から成る群から選択され、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物を投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。

30

40

#### 【0098】

1つの実施形態では、本出願書類においてLUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸管症候群および同様の胃腸障害、早期産、うつ病および不安に対する1日1回の治療について説明し、この治療は前記 - 3 アドレノレセプターを脱感作しないが望みの血漿中  $C_{m a x}$  を達成し、ソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する少なくとも1つの速放性組成物、およびソラベグロンおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を有する少なくとも1つの徐放性組成物を有する。追加の実施形態では治療について説明し、前記少なくとも1つの速放性組成物が約100 mg ~ 約300 mg のソラベグロンを有し、前記少なくとも1つの除放性組成物が約100 mg ~ 約300 mg のソラベグロンを有する。さらなる実施形態では治療につい

50

て説明し、少なくとも1つの速放性組成物が治療を必要とする患者に投与後約1～約3時間で血漿中 $C_{max}$ を達成し、少なくとも1つの徐放性組成物が治療を必要とする患者に投与後約5～11時間で血漿中 $C_{max}$ を達成する。またさらなる実施形態では治療について説明し、この治療は、さらに、LUTS、肥満、2型糖尿病、心不全、過敏性腸症候群および同様の胃腸疾患、早期産、うつ病、および不安の治療に有用な1若しくはそれ以上の追加治療薬を投与する工程を有し、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬は抗ムスカリン作用薬、 アデノレセプター遮断薬、およびホスホジエステラーゼ-5阻害剤から成る群から選択され、前記1若しくはそれ以上の追加治療薬はソラベグロンを有する前記医薬組成物を投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。

【実施例】

【0099】

Vrygagら(2009)の方法によりヒト $\beta$ -3アドレノレセプターを形質移入したHEK細胞を用いる。CHO、SK-N-MC神経芽腫細胞、または培養したヒト脂肪細胞などの追加細胞株を検討することができる。

【0100】

脱感作実験では、溶媒または0.01～10 $\mu$ Mの $\beta$ -3アドレノレセプター作動薬存在下で0.5時間～24時間、無血清培地で前記細胞を培養する。検討可能な $\beta$ -3作動薬には、ソラベグロン、CL316,243、またはイソプロテレノールを含む。細胞は1～4時間、無血清培地で洗う。

【実施例1】

【0101】

$\beta$ -3アドレノレセプター脱感作のサイクリックAMPの蓄積またはERK活性化のエンドポイント評価

無酵素細胞解離緩衝液を用いて細胞を表面から剥離し、Hankの平衡塩類溶液(HBSS)で1回洗う。細胞は5mM HEPESおよび0.05%ウシ血清アルブミンを補充したHBSSに再懸濁する。 $\beta$ -3アドレノレセプター作動薬または溶媒に対して適切な濃度の反応により細胞を刺激する。前記刺激混合物にはcAMPホスホジエステラーゼ阻害薬IBMXおよびRO20-1724(各100 $\mu$ M)を含む。細胞を384ウェルのoptiplateで刺激混合物1:1に加え、室温で30分刺激する。cAMPの検出はLANCIE(登録商標)cAMPキット(PerkinElmer)を用いる。ERKの活性化はELISAにより測定する。アデニルシクラーゼレベルでの脱感作はフォルコリンに対する反応を測定して確認する。

【実施例2】

【0102】

$\beta$ -3アドレノレセプター脱感作の放射性リガンド結合試験エンドポイントの評価

[3H]-L748,337飽和放射性リガンド結合は、既に報告されているとおり実施した(van Wieringen et al. 2011)。簡単には、約80%コフルエンスの細胞をPBSで洗い、セルスクレーパーで培養フラスコを掻き取り、遠心分離により2回洗い、氷冷した緩衝液でホモジナイズする(50mM Tris、0.5mM EDTA、pH7.5)。ホモジネートを4、50,000 $\times$ gで20分間遠心分離する。ペレットを緩衝液に再懸濁し、-80 $^{\circ}$ Cで保存する。一定量の各膜標本(約50～100 $\mu$ gタンパク質/アッセイ)を25 $^{\circ}$ Cで60分間、総量250 $\mu$ lの結合緩衝液(pH7.4で10mM Tris、0.9mM NaCl)中にインキュベートする。100 $\mu$ Mイソプロテレノールを用いて非特異的結合を定義する。飽和実験では、8段階の放射性リガンド濃度を用いる。すべての実験を96ウェルプレートで2回行い、急速な真空ろ過でインキュベーションを終える。各フィルターを約2～3mlの氷冷緩衝液で洗う。フィルターに付着した放射活性をPerkin Elmerシンチレーターカウンタで定量する。

【実施例3】

【0103】

10

20

30

40

50

- 3 受容体脱感作の G タンパク質発現のエンドポイント評価における変更

- 3 作動薬により処理した細胞を P B S で洗い、採取、ホモジナイズ、遠心分離する。ペレットを再度ホモジナイズし、S D S ゲルに煮沸して載せ、4 0 m A で約 1 時間電気泳動する。G タンパク質サブユニット ( G S 、 G i 1 、 G i 2 、 G i 3 、 G q / 1 1 ) の検出用一次抗体 ( ウサギポリクローナル ) を用いる。免疫プロットを 4 で約 1 2 時間行う。洗浄後、二次抗体 ( すなわち、西洋わさびペルオキシダーゼに結合したロバ抗ウサギ抗体 ) を使用する。発光シグナルを検出、定量する。

#### 【実施例 4】

##### 【0104】

受容体脱感作の阻害

雄 C D ラットから得られた肉眼的に正常な膀胱 ( 2 2 0 ~ 2 5 0 g ) を用いた。さらに、生存度チェックに充分反応しなかった場合、組織は不合格とした。各膀胱は周辺の結合組織を取り除いてきれいにし、縦に半分とした。尿路上皮がまだ付着した膀胱の縦の平滑筋を、1  $\mu$  M プラゾシン ( 1 - アドレノレセプター拮抗薬 ) および 3 0 n M I C I 1 1 8 5 5 1 ( 2 - アドレノレセプター拮抗薬 ) を添加した生理的食塩水 ( P S S ) ( 組成 : 1 1 9 . 0 m M N a C l 、 4 . 7 m M K C l 、 1 . 2 m M M g S O <sub>4</sub> 、 2 4 . 9 m M N a H C O <sub>3</sub> 、 1 . 2 m M K H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> 、 2 . 5 m M C a C l <sub>2</sub> 、 および 1 1 . 1 m M グルコース ) を含む 2 5 m l の臓器槽に取り付け、9 5 % O <sub>2</sub> / 5 % C O <sub>2</sub> ガス混合物を通気し、実験中約 3 7 で加温および維持した。力発生の変化をトランスデューサーにより記録した。取り付け後、半分とした膀胱を 3 0 分以上平衡化させてから、約 1 . 0 g の安定張力に設定した。その後、組織を 6 0 分以上平衡化し、1 5 分ごとに洗った。

##### 【0105】

ラット膀胱組織で実施した上記の研究はヒト膀胱組織でも実施できると想定される。

##### 【0106】

E F S パラメータと生存度チェック

最初の実験では、周波数曲線を実行して E F S のパラメータを評価し、8 0 m M K C l でみられる反応の約 8 0 % とした反応となる周波数を決定した。最適な E F S パラメータは、3 0 ボルト、方形波 0 . 1 m s 、 1 2 0 秒ごとに 4 秒のトレイン、1 5 H z であった。この周波数を用い、その後すべての実験で組織を刺激した。膀胱片の生存度は、最低 1 0 分間 E F S で組織を刺激して検討した。1 . 0 g 以上の反応がみられなかった組織は不合格とした。

##### 【0107】

実験プロトコール

試験化合物の E C 9 0 の濃度を決定する予備実験を行った。ベースラインの張力を安定化し、膀胱の筋肉片を上述の E F S パラメータを用いて刺激した。得られた収縮反応を安定化させてから、累積濃度反応曲線 ( C C R C ) で被験化合物の累積濃度 ( 片対数の増加 ) を加えた。前記被験化合物を比較するため、同様に溶媒と陽性対照 ( C L - 3 1 6 , 2 4 3 ) を実験した。これらの実験で得られたデータから、その後の実験で使用する被験化合物の E C 9 0 濃度を決定した。

##### 【0108】

膀胱筋肉片をインキュベートし、1 時間または 3 時間の期間について、予備試験の各試験化合物で E C 9 0 を決定した。化合物のインキュベーション後、1、3、または 6 時間、約 1 5 分ごとに組織を P S S で洗い、薬物を除去した。最終洗浄期間の最後に組織を E F S で刺激し、3 0 分以上平衡化させた。C C R C を各組織について実行した。組織の反応は平均 ( S E M ) として計算し、E F S 誘発張力の割合として表現した。

ラットの単離膀胱における、E F S 誘発収縮を阻害する - 3 アドレノレセプター作動薬の E C 9 0 濃度の決定

初期の予備試験では、濃度反応曲線を被験化合物について実行し、後の実験で使用できる E C 9 0 値を決定した。C L - 3 1 6 , 2 4 3 およびソラベグロンについて計算した値

10

20

30

40

50

は、それぞれ 0.042 および 1.0  $\mu$ M であった。

被験化合物を 1 時間インキュベーション後のウォッシュアウト期間の影響

組織を被験化合物の EC90 濃度を用いて 1 時間インキュベートした後、1 時間、3 時間、または 6 時間 PSS で洗った。1 時間のみ洗浄後、ソラベグロンに対する反応は有意に減弱した (図 2)。3 時間の洗浄後も高濃度のソラベグロンに対する反応は有意に減弱した。6 時間の洗浄後、ソラベグロンに対する反応は事前に被験化合物に曝露させなかった組織でみられた反応と同等であった (図 2)。この EFS の誘導によるベースラインからの膀胱収縮の増強は、ソラベグロンでは認められなかった。これらのデータは、 $\beta$ -3 アドレノレセプター作動薬によるラット膀胱のインキュベーションにより顕著な受容体脱感作が得られ、ウォッシュアウトによりリガンドを除去することで作動薬を除去後、前記受容体は時間依存的に再感作されることを示唆している。

10

【0109】

被験化合物を 3 時間インキュベーション後のウォッシュアウト期間の影響

次の一連の実験では、組織を被験化合物の EC90 濃度を用いて 3 時間インキュベートした後、1 時間、3 時間、または 6 時間 PSS で洗った。

【0110】

1 時間のみ洗浄後、ソラベグロンおよび CL-316, 243 に対する反応は有意に減弱した (図 3 および 4)。3 時間の洗浄後も最高濃度のソラベグロンに対する反応は有意に減弱した。6 時間の洗浄後、ソラベグロンまたはツール化合物 CL-316, 243 に対する反応は事前に被験化合物に曝露させなかった組織と同等であった (図 3 および 4)。

20

【0111】

結論：

本実験のデータは、 $\beta$ -3 アドレノレセプター作動薬の長期投与がウサギ膀胱で  $\beta$ -3 アドレノレセプターを時間依存的に脱感作することを示している。組織から作動薬を除去またはウォッシュアウトすることで、受容体脱感作を回復させ、膀胱の受容体を介した機能的反応が溶媒を処理した状態またはベースラインの状態に戻るようにした。

【0112】

EC90 濃度のソラベグロンを 1 時間または 3 時間インキュベーション後、ラット膀胱筋肉において、ソラベグロンが EFS を介した反応度を減少させる効果は、組織を 1 または 3 時間ウォッシュアウトした時点でまだ著しく低下していた。インキュベーション後の 6 時間の洗浄後、ソラベグロンが EFS を低下させる効果は、等量の溶媒に曝露させただけで、ソラベグロンには曝露させていない筋肉片でみられる効果と有意な差はなかった。これらのデータは、ソラベグロンの EC90 濃度に対する組織の曝露効果のため、 $\beta$ -3 アドレノレセプターを介した反応の脱感作が生じたことを示している。本試験に用いた  $\beta$ -3 アドレノレセプター作動薬の EC90 濃度を選択した理由は、患者にみられた  $C_{m a x}$  と同等の臨床濃度を反映しているためであった。 $\beta$ -3 受容体による反応の著しい阻害を生じるために必要なインキュベーションは 1 時間のみであったため、 $\beta$ -3 受容体の脱感作は急速に起こるようであった。

30

【0113】

再感作反応は時間依存的に発生したため、組織の機能的欠損は可逆的であり、回復は 6 時間以内に完了した。脱感作と再感作の時間経過は、患者におけるソラベグロンのパルス製剤投与に使用される時間経過と一致している。

40

【0114】

齧歯類の選択的  $\beta$ -3 アドレノレセプター作動薬として、CL-316, 243 を標準品に用いた。ラット膀胱筋肉組織における EFS 反応度を減少させる CL-316, 243 の効果は、CL-316, 243 の EC90 濃度に 3 時間プレインキュベーション後、減弱がみられた。CL-316, 243 のウォッシュアウト後、ソラベグロンでみられたとおり、 $\beta$ -3 アドレノレセプターを介した反応の回復は時間依存的に発生した。

【0115】

50

結論として、本実験のデータは、 $\alpha$ -3 アドレノレセプター作動薬の長期投与がウサギ膀胱で  $\alpha$ -3 アドレノレセプターを時間依存的に脱感作することを示している。受容体の脱感作の回復と長時間の受容体脱感作の阻害は組織からの作動薬除去後に達成することができ、受容体を介した機能的反応はベースラインの状態に戻る。 $\alpha$ -3 受容体の脱感作は、組織が回復するために薬物曝露間に十分な時間をとることで阻害することができる。したがって、治療効果を保存し、向上するため、OAB患者で  $\alpha$ -3 アドレノレセプター作動薬を長期間投与しないようにすることが望ましい。したがって、パルスのように製剤化される  $\alpha$ -3 アドレノレセプター作動薬を毎日投与することは、長期投与の実現可能なアプローチと考えられる。そのようなアプローチは、 $\alpha$ -3 アドレノレセプターの脱感作を阻害し、脱感作した受容体の回復を促し、活性化させる。

10

**【実施例 5】****【0116】**

## ソラベグロンを放出する多粒子製剤

ソラベグロンを利用した製剤が提案され、ソラベグロンを含むペレットは、それを必要とする患者に多段階でソラベグロンを放出する基礎を形成する。前記製剤は少なくとも2群のペレットを含み、少なくとも1群が速放性集団を有し、少なくとも1群が徐放性（すなわち、持続性および/または遅延放出性）集団を有する。前記速放性ペレットはソラベグロンを直ちに消化管に放出し、前記徐放性ペレットは後で消化管内にソラベグロンを放出する。前記徐放性ペレットは、pH依存性（腸陽性）コーティングまたは時間依存性コーティングでコーティングし、消化管の望みの位置までソラベグロンの第2の放出を遅延させることができる。いずれのタイプのペレットでも、例えばアモルファスまたは結晶性固体など、いずれの物理的形状のソラベグロンを含んでもよい。前記ペレットは薬物層状ペレットまたは基質型ペレットであってもよい。

20

**【実施例 6】****【0117】**

## ソラベグロンを放出する不活性コアを持つ薬物コーティングスフィア/ペレット

ソラベグロンを利用した製剤が提案され、ソラベグロンを含む不活性コアを有するスフィア/ペレットは、それを必要とする患者に多段階でソラベグロンを放出する基礎を形成する。前記製剤は少なくとも2群の不活性コアを持つスフィア/ペレットを含み、少なくとも1つの集団が速放性群を有し、少なくとも1つの集団が徐放性（すなわち、持続性および/または遅延放出性）集団を有する。前記不活性コアを持つ速放性スフィア/ペレットはソラベグロンを直ちに消化管に放出し、前記不活性コアを持つ徐放性スフィア/ペレットは後で消化管内にソラベグロンを放出する。不活性コアを持つ徐放性スフィア/ペレットは、pH依存性（腸陽性）コーティングまたは時間依存性コーティングでコーティングし、消化管の望みの位置までソラベグロンの第2の放出を遅延させることができる。いずれのタイプの不活性コアを持つスフィア/ペレットでも、例えばアモルファスまたは結晶性固体など、いずれの物理的形状のソラベグロンを含んでもよい。

30

**【実施例 7】****【0118】**

## ソラベグロン放出の二層錠

ソラベグロンを利用した製剤が提案され、ソラベグロンを含む二層錠は、それを必要とする患者に多段階でソラベグロンを放出する基礎を形成する。前記製剤は、速放性層および徐放性層をいずれも有する錠剤を含む。前記速放性層はソラベグロンを直ちに消化管に放出し、前記徐放性層は後で消化管内にソラベグロンを放出する。前記徐放性層は、pH依存性（腸陽性）コーティングまたは時間依存性コーティングでコーティングし、消化管の望みの位置までソラベグロンの第2の放出を遅延させることができる。いずれのタイプの層でも、例えばアモルファスまたは結晶性固体など、いずれの物理的形状のソラベグロンを含んでもよい。

40

**【実施例 8】****【0119】**

50

#### ソラベグロンを放出するマトリックス錠

ソラベグロンを利用した製剤が提案され、ソラベグロンを含むマトリックス錠は、それを必要とする患者に多段階でソラベグロンを放出する基礎を形成する。前記製剤はよく混合された薬物混合物と律速賦形剤を含む。膜制御系、マトリックスと水溶性/不溶性ポリマー、および浸透圧系など、多数の持続性および/または遅延放出性錠を利用することができる。前記錠剤は、ソラベグロンのアモルファス形状または結晶性形状を含んでもよい。遅延放出性/持続性放出は、前記錠剤に透過性または半透性膜を適用することで、または前記薬物と、高粘度でゲル形成能を有する親水性ポリマーである賦形剤、または薬物分子の拡散を遅くする疎水性賦形剤を混合することで達成可能である。速放性薬物層は、消化管で早期に放出させるために利用可能な錠剤にコーティングすることができるが、遅延放出性コアは、消化管の指定領域で一定時間後に薬物の放出を遅延させるようにデザインされる。

10

#### 【実施例 9】

##### 【0120】

#### ソラベグロン放出のマルチコア錠

ソラベグロンを利用した製剤が提案され、ソラベグロンを含むマルチコア錠は、それを必要とする患者に多段階でソラベグロンを放出する基礎を形成する。前記製剤は、同じ錠剤内に少なくとも1つの速放性コアおよび少なくとも1つの遅延放出性/持続性放出コアから成る、複数の個別コアを有するマルチコア錠を含む。少なくとも1つの速放性コアは、消化管で早期に放出させるために利用可能であるが、遅延放出性/持続性放出コアは、消化管の指定領域で一定時間後に薬物の放出を遅延させるようにデザインされる。

20

#### 【実施例 10】

##### 【0121】

#### ソラベグロンを放出する胃保持送達系

ソラベグロンを利用した製剤が提案され、ソラベグロンを含む胃保持経口投与は、それを必要とする患者に多段階でソラベグロンを放出する基礎を形成する。前記製剤には、速放性および徐放性放出成分をいずれも有する錠剤またはカプセルを含む。前記速放性層はソラベグロンを直ちに消化管に放出し、前記徐放性層は後で消化管内にソラベグロンを放出する。前記消化管保持経口剤形は粘膜附着性、膨潤性、高密度、またはフローティング技術を利用し、胃内滞留時間を延長することで、胃または上部消化管での第1および第2の放出時間を延長させることができる。いずれの放出でも、例えばアモルファスまたは結晶性固体など、いずれの物理的形状のソラベグロンを含んでもよい。

30

#### 【実施例 11】

##### 【0122】

#### ソラベグロンを放出するために提案された製剤

ソラベグロンを2種類の異なる放出コンポーネントを有する1日1回製剤として製剤化することを提案する。2つの放出コンポーネントがいずれも同量または異なる量のソラベグロンを含み、第1または第2の放出がより大量のソラベグロンを含む場合、そのような製剤は存在すると想定される。表1において、 $\beta$ -3アドレノレセプターを脱感作せずに、それを必要とする患者に治療量のソラベグロンを提供する製剤を以下に示す。

40

##### 【0123】

【表 1】

表 1

|   | 低用量      | 高用量      | 混合用量     |
|---|----------|----------|----------|
| C <sub>max</sub> 1 (投与後の時間)                       | 0.75-4.0 | 0.75-4.0 | 0.75-4.0 |
| C <sub>min</sub> 1 (投与後の時間)                       | 4.0-8.0  | 4.0-8.0  | 4.0-8.0  |
| C <sub>max</sub> 2 (C <sub>min</sub> 1 後の時間)      | 2.0-8.0  | 2.0-8.0  | 2.0-8.0  |
| C <sub>min</sub> 2 (投与後の時間)                       | 24       | 24       | 24       |
| C <sub>max</sub> 1~C <sub>max</sub> 2 の時間<br>(時間) | 2.0-8.0  | 2.0-8.0  | 2.0-8.0  |
| C <sub>max</sub> 1 (μg/ml)                        | 0.5-2    | 1.5-3.5  | 0.5-2    |
| C <sub>max</sub> 2 (μg/ml)                        | 1.5-3    | 2.5-4    | 2.5-4    |
| C <sub>min</sub> 1 (μg/ml)                        | 0.25-1.0 | 0.5-1.5  | 0.25-1.0 |
| C <sub>min</sub> 2 (μg/ml)                        | 0.01-1   | 0.25-1   | 0.01-1   |
| 第 1 の放出   | 75-250   | 75-250   | 75-250   |
| 第 2 の放出   | 100-400  | 100-400  | 100-400  |
| 24 時間で 1.0μg/ml 未満<br>となった時間 (時間)                 | 約 6~約 9  | 約 6~約 9  | 約 6~約 9  |

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 4 】

本開示については、特定の好適な変形形態を参照してかなり詳細に説明したが、他の変形形態も可能である。したがって、本開示の精神および範囲は、本明細書に説明される好適な変形形態の説明に限定されるべきではない。

## 【 0 1 2 5 】

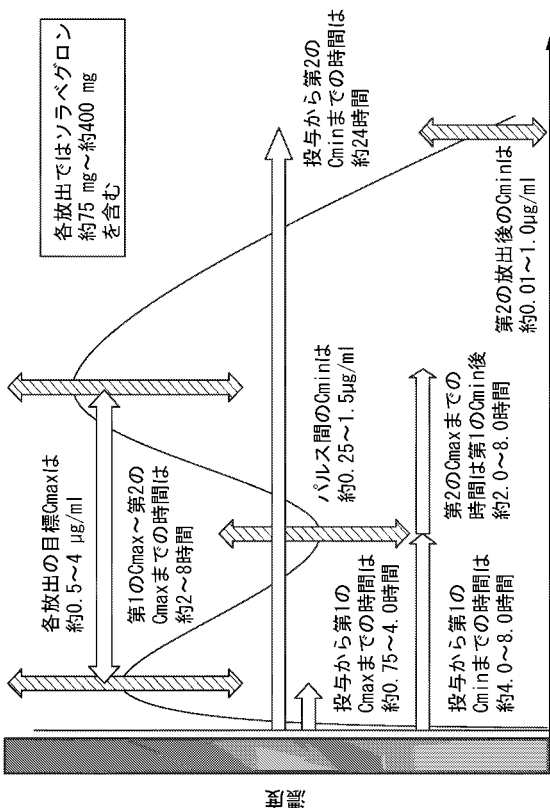
要約および図を含む本明細書に開示されたすべての特徴、および開示された方法またはプロセスのすべての工程は、そのような特徴および/または工程の少なくとも一部が相互に排除される組み合わせを除き、いかなる組み合わせでも併用することができる。要約および図を含む本明細書に開示された各特徴は、そうでないことが明示的に示されていない限り、同じ、同等、または同様の目的を果たす別の特徴と置き換えることができる。したがって、そうでないことが明示的に示されていない限り、開示された各特長は、一般的な

同等または同様の特徴の1つの例に過ぎない。本明細書に説明されたものに加え、本開示の様々な変更が、前述の説明から、当業者に明らかとなるだろう。そのような変更は、添付の請求項の範囲内に入ることは意図される。

【0126】

上記の明細書を通じて、多数の参照が引用および/または参照され、特に明記していない限り、上記の明細書に引用された、および/または上記の明細書に参照されたすべての参考文献は、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれるものと理解される。

【図1】



【図2】

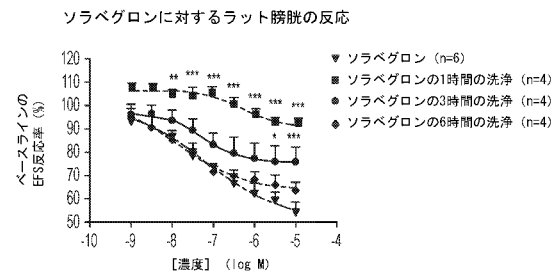
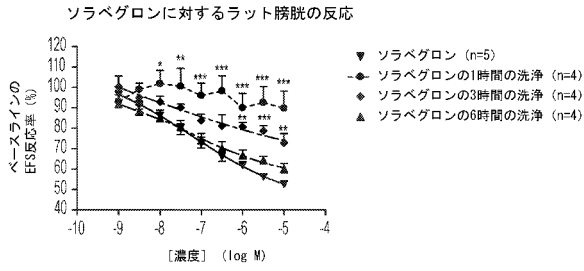


FIGURE 1  
FIGURE 2  
EC90濃度のソラベグロンに1時間インキュベーションおよびPSSを用いたウォッシュアウト期間後に実施したソラベグロンの累積濃度反応曲線 (CCRC)。曲線を比較する2元配置分散分析では $p < 0.001$ となり、ボンフェローニの事後検定により、個々のポイントと溶解のインキュベーション曲線 (黒三角) の同等ポイントを比較した。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

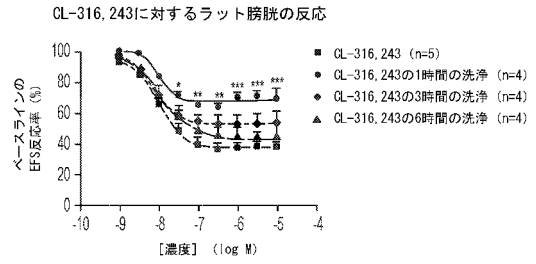
【 図 3 】



EC90濃度のソラベグロンに3時間インキュベーションおよびPSSを用いたウォッシュアウト期間後に実施したソラベグロンの累積濃度反応曲線 (CCRC)。曲線を比較する2元配置分散分析では $p < 0.001$ となり、ボンフェローニの事後検定により、個々のポイントと溶媒のインキュベーション曲線 (黒三角) の同等ポイントを比較した。  
 $*=p < 0.05$ ,  $**=p < 0.01$ ,  $***=p < 0.001$

FIGURE 3

【 図 4 】



EC90濃度のCL-316, 243に3時間インキュベーションおよびPSSを用いたウォッシュアウト期間後に実施したCL-316, 243の累積濃度反応曲線 (CCRC)。曲線を比較する2元配置分散分析では $p < 0.001$ となり、ボンフェローニの事後検定により、個々のポイントと溶媒のインキュベーション曲線 (黒三角) の同等ポイントを比較した。  
 $*=p < 0.05$ ,  $**=p < 0.01$ ,  $***=p < 0.001$

FIGURE 4

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2015/063795

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(B) - A61K 31/135 (2016.01)<br>CPC - A61K 31/135 (2015.12)<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |  |
|---|---|--|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC(B) - A61K 31/135, 31/137, 31/196, 31/216; A61P 13/00, 13/02, 13/10 (2016.01)<br>CPC - A61K 31/135, 31/137, 31/196, 31/216 (2015.12)<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>USPC - 514/564, 646, 647, 659; IPC - A61K 31/135, 31/137, 31/196, 31/216; A61P 13/00, 13/02, 13/10; CPC - A61K 31/135, 31/137, 31/196, 31/216 (keyword delimited)<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>Orbit, Google Patents, Google Scholar.<br>Search terms used: solabegron, cmax. |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| X   | US 2012/0035118 A1 (CALTABIANO et al) 09 February 2012 (09.02.2012) entire document   | 1, 4, 11, 14-16, 37, 42, 43, 45-47   |
| Y   |   | 2, 3, 5, 6, 12, 38, 39, 44   |
| Y   | Grudell et al., Dose-response effect of a $\beta$ 3-adrenergic receptor agonist, solabegron, on gastrointestinal transit, bowel function, and somatostatin levels in health, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., Vol. 294, 27 March 2008, Pages G1114-G1119 | 2, 3, 5, 6, 12, 38, 39, 44   |
| A   | US 2013/0172277 A1 (ALThERX INC) 04 July 2013 (04.07.2013) entire document  | 1-52   |
| A   | US 2010/0291209 A1 (VERGNAULT et al) 18 November 2010 (18.11.2010) entire document  | 1-52   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.   |   |  |
| * Special categories of cited documents:  |   |  |
| "A"   | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "E"   | earlier application or patent but published on or after the international filing date   | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "L"   | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)   | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O"   | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | "&" document member of the same patent family  |
| "P"   | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |
| Date of the actual completion of the international search   | Date of mailing of the international search report  |  |
| 25 January 2016   | 11 FEB 2016   |  |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300   | Authorized officer<br>Blaine R. Copenheaver<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774  |  |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.            | F I           | テーマコード (参考) |
|-------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 P 9/04 (2006.01)  | A 6 1 P 9/04  |             |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01)  | A 6 1 P 1/04  |             |
| A 6 1 P 15/00 (2006.01) | A 6 1 P 15/00 |             |
| 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 13/10 (2006.01) | A 6 1 P 13/10 |             |
| A 6 1 P 13/08 (2006.01) | A 6 1 P 13/08 |             |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 スティーヴンズ、レイモンド、イー .  
 アメリカ合衆国、 1 9 3 8 2 ペンシルバニア州、 ウェスト チェスター、 2 4 チェリー ファーム レーン

(72) 発明者 ウィルキンス、エイチ .、ジェフリー  
 アメリカ合衆国、 1 8 9 6 0 ペンシルバニア州、 セラーズビル、 1 0 6 プリンクリー ドライブ

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA19 BA44 DA33 NA05 ZA052 ZA122 ZA362 ZA662 ZA702  
 ZC202 ZC352 ZC412 ZC422  
 4C206 AA01 AA02 MA02 MA03 MA05 MA55 MA56 MA57 MA61 NA12  
 NA20