

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5547865号
(P5547865)

(45) 発行日 平成26年7月16日 (2014. 7. 16)

(24) 登録日 平成26年5月23日 (2014. 5. 23)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/407 (2006. 01) A 6 1 K 31/407
A 6 1 K 9/26 (2006. 01) A 6 1 K 9/26
A 6 1 K 9/36 (2006. 01) A 6 1 K 9/36
A 6 1 K 47/04 (2006. 01) A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/12 (2006. 01) A 6 1 K 47/12

請求項の数 38 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-538307 (P2006-538307)	(73) 特許権者	309040701
(86) (22) 出願日	平成16年10月28日 (2004. 10. 28)		ワイス・エルエルシー
(65) 公表番号	特表2007-509970 (P2007-509970A)		アメリカ合衆国10017ニューヨーク州
(43) 公表日	平成19年4月19日 (2007. 4. 19)		ニューヨーク市 イースト・フォーティ
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/036013		セカンド・ストリート235
(87) 国際公開番号	W02005/044262	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成17年5月19日 (2005. 5. 19)		弁理士 青山 稔
審査請求日	平成19年10月4日 (2007. 10. 4)	(74) 代理人	100101454
審査番号	不服2012-6802 (P2012-6802/J1)		弁理士 山田 卓二
審査請求日	平成24年4月13日 (2012. 4. 13)	(74) 代理人	100106518
(31) 優先権主張番号	60/515, 315		弁理士 松谷 道子
(32) 優先日	平成15年10月29日 (2003. 10. 29)	(74) 代理人	100146259
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 橋本 諭志
		(74) 代理人	100156155
			弁理士 水原 正弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アブリンドルおよびその誘導体を含む持続放出型医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

$S-2-[(\text{ベンジルアミノ}) - \text{メチル}] - 2, 3, 8, 9 - \text{テトラヒドロ}-7H-1, 4 - \text{ジオキシノ} [2, 3 - e] \text{インドール}-8 - \text{オン}$ またはその医薬上許容される塩である化合物；および

ポリメタクリル酸、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、酢酸-フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせから選択される1またはそれ以上の放出速度制御ポリマーを含む、経口用放出制御型投与処方であって、

該化合物が、該化合物を含む即時放出型処方の C_{max} の 0.75 倍未満の C_{max} を与える速度で投与形態から放出され、該化合物を含む即時放出型処方の AUC_{0-12} の少なくとも 1.05 倍の AUC_{0-12} を与えるのに有効な速度で投与形態から放出される、経口用放出制御型投与処方。

【請求項2】

放出速度制御ポリマーが、高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはそれらの組み合わせである、請求項1記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項3】

高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、Methocel K4M、Methocel K15M、Methocel K100M、Methocel

10

20

1 E 4 Mまたはそれらの組み合わせである、請求項2記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項4】

高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、Methocel K 4 Mである、請求項3記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項5】

高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースが15重量%ないし80重量%でMethocel K 4 Mを含む、請求項4記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項6】

高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースが25重量%ないし50重量%でMethocel K 4 Mを含む、請求項4記載の経口用放出制御型投与処方。 10

【請求項7】

低粘度マトリックス形成ポリマーが、Methocel K100LV、Methocel E50LV、Methocel E5、Methocel E15LVから選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースであるか、またはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせである、請求項2記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項8】

低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースがMethocel K100LVである、請求項7記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項9】

低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースが15重量%ないし80重量%で提供される、請求項8記載の経口用放出制御型投与処方。 20

【請求項10】

低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースが20重量%ないし50重量%で提供される、請求項8記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項11】

20重量%ないし60重量%の高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロース；および

20重量%ないし60重量%の低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロース 30

をさらに含む、請求項1記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項12】

医薬上有効量の S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オン またはその医薬上許容される塩；

0.5重量%ないし5重量%の水溶性補填性賦形剤；

5重量%ないし30重量%の水分散性賦形剤；

20重量%ないし80重量%のマトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロース；および

0.1重量%ないし1重量%の滑沢剤； 40

を含む、請求項1記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項13】

医薬上有効量の S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オン またはその医薬上許容される塩；

0.5重量%ないし5重量%の水溶性補填性賦形剤；

5重量%ないし30重量%の水分散性賦形剤；

25重量%ないし50重量%のマトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロース；および

0.1重量%ないし1重量%の滑沢剤； 50

を含む、請求項1記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項14】

マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはそれらの組み合わせである、請求項12または13記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項15】

該S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩が処方の0.02重量%ないし16重量%で存在する、請求項1記載の経口用放出制御型投与処方。

10

【請求項16】

該S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩が処方の0.02重量%ないし4重量%で存在する、請求項1記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項17】

ドーパミン作動系の障害を処置するための請求項1~16のいずれか1項に記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項18】

S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩を含む即時放出型処方の T_{max} より少なくとも1.5倍大きい T_{max} を与える速度でS-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩が投与形態から放出される、請求項1記載の経口用放出制御型投与処方。

20

【請求項19】

S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩を含む即時放出型処方の T_{max} より少なくとも2倍大きい T_{max} を与える速度でS-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩が投与形態から放出される、請求項1記載の経口用放出制御型投与処方。

30

【請求項20】

S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩を含む即時放出型処方の C_{max} の0.60倍未満の C_{max} を与える速度でS-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩が投与形態から放出される、請求項1記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項21】

S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩を含む即時放出型処方の AUC_{0-12} の少なくとも1.10倍の AUC_{0-12} を与えるのに有効な速度でS-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩が投与形態から放出される、請求項1記載の経口用放出制御型投与処方。

40

【請求項22】

260pg・h/mLないし2400pg・h/mLの AUC_{0-12} を与え、0.1mgのS-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される

50

塩を含む、請求項 1 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 2 3】

AUC_{0-12} が $290 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ないし $1300 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、請求項 2 2 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 2 4】

$40 \text{ pg} / \text{mL}$ ないし $190 \text{ pg} / \text{mL}$ の C_{max} を与え、 0.1 mg の S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-1, 4-ジオキシノ[2, 3-e]インドール-8-オン またはその医薬上許容される塩を含む、請求項 1 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 2 5】

C_{max} が $40 \text{ pg} / \text{mL}$ ないし $180 \text{ pg} / \text{mL}$ である、請求項 2 4 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 2 6】

$36000 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ないし $109000 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の AUC_{0-12} を与え、 5 mg の S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-1, 4-ジオキシノ[2, 3-e]インドール-8-オン またはその医薬上許容される塩を含む、請求項 1 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 2 7】

AUC_{0-12} が $36000 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ないし $75000 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、請求項 2 6 記載の放出制御型投与処方。

【請求項 2 8】

$4000 \text{ pg} / \text{mL}$ ないし $14000 \text{ pg} / \text{mL}$ の C_{max} を与え、 5 mg の S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-1, 4-ジオキシノ[2, 3-e]インドール-8-オン またはその医薬上許容される塩を含む、請求項 1 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 2 9】

C_{max} が $6000 \text{ pg} / \text{mL}$ ないし $12000 \text{ pg} / \text{mL}$ である、請求項 2 8 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 3 0】

$121000 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ないし $890000 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の AUC_{0-12} を与え、 30 mg の S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-1, 4-ジオキシノ[2, 3-e]インドール-8-オン またはその医薬上許容される塩を含む、請求項 1 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 3 1】

AUC_{0-12} が $170000 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ないし $760000 \text{ pg} \cdot \text{h} / \text{mL}$ である、請求項 3 0 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 3 2】

$18000 \text{ pg} / \text{mL}$ ないし $110000 \text{ pg} / \text{mL}$ の C_{max} を与え、 30 mg の S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-1, 4-ジオキシノ[2, 3-e]インドール-8-オン またはその医薬上許容される塩を含む、請求項 1 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 3 3】

C_{max} が $20000 \text{ pg} / \text{mL}$ ないし $92000 \text{ pg} / \text{mL}$ である、請求項 3 2 記載の経口用放出制御型投与処方。

【請求項 3 4】

複数の個別の経口用放出制御型投与処方を含み、2 またはそれ以上の個別の投与形態が異なる量の S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-1, 4-ジオキシノ[2, 3-e]インドール-8-オン またはその医薬上許容される塩を含む、経口用放出制御型投与処方のセット。

【請求項 3 5】

10

20

30

40

50

個別の経口用放出制御型投与処方¹の少なくとも1つが0.05ないし0.4mgのS-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩を含む、請求項34記載の経口用放出制御型投与処方¹のセット。

【請求項36】

2またはそれ以上の個別の経口用放出制御型投与処方¹が、0.05mg、0.1mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、8mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、20mg、23mg、24mg、25mg、26mgまたは30mgのS-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩から選択される、請求項34記載の放出制御型投与処方¹のセット。

10

【請求項37】

2またはそれ以上の異なる個別の経口用放出制御型投与処方¹が、少なくとも10%の差をつけて異なる量のS-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩を含む、かつ、2またはそれ以上の異なる個別の経口用放出制御型投与処方¹中のS-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩の量が0.05mgないし30mgの範囲である、請求項34記載の経口用放出制御型投与処方¹のセット。

20

【請求項38】

2またはそれ以上の異なる個別の経口用放出制御型投与処方¹が、260pg・h/mLないし890000pg・h/mLの範囲のAUC₀₋₁₂を与える、請求項37記載の経口用放出制御型投与処方¹のセット。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

30

本発明は、S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オン(アプリンドル(aplindore))およびその医薬上許容される塩を含むドーパミン作動性化合物の持続放出型処方に関する。

【0002】

(背景技術)

2-(アミノメチル)-2,3,8,9-7H-4-ジオキシノ[2,3-e]-インドール-8-オン構造を有する化合物はドーパミン受容体において有意な活性を有することおよびドーパミン合成を調節する能力を有することが報告されている。米国特許第5,756,532号を参照のこと。該文献は出典明示により全目的についてその全てが本明細書の一部となる。これらの化合物は、総合失調症、分裂感情障害、パーキンソン病の徴候、トゥレット症候群、レビー小体病(Lewis Body disease)における精神病、アルツハイマー病における精神病、高プロラクチン血症、薬物嗜癖および双極性障害における急性躁病を含む様々なドーパミン作動性障害の処置および予防において有用である。強力かつ特異的なD2/D3部分アゴニストであるアプリンドル(S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オン)は、総合失調症患者のための処置として同定されている。

40

【0003】

アプリンドルの投与は、初期に高い薬物濃度を生じる。かかる「即時放出型」パターン

50

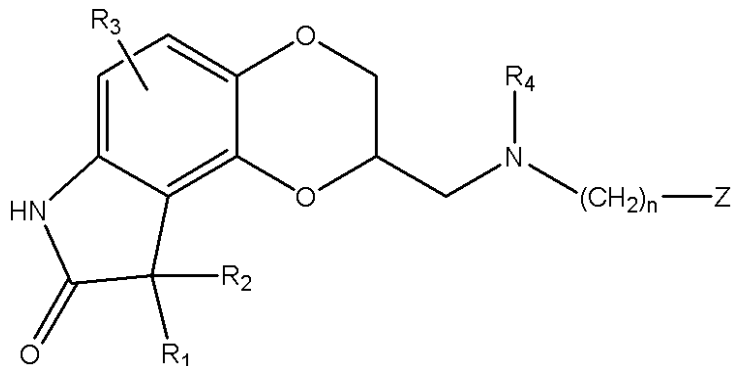
は、経時で最適な曝露レベルを維持できないことおよび初期用量が大きすぎることに起因する不快な副作用を含む困難を有し得る。故に、全体的な薬物曝露を軽減することなく T_{max} の増大および／または C_{max} の減少を可能にする放出制御型アプリンドル処方が大いに必要とされている。本発明はこれらのおよび他の重要な目的を対象とする。

【0004】

(発明の概要)

幾つかの実施態様において、本発明は、式 I :

【化 1】



I

[式中:]

R^1 および R^2 は独立して、水素、1 ないし 6 個の炭素原子のアルキル、フェニルもしくはベンジルであるか；

または R^1 および R^2 は一緒になって、所望により下記 R^3 で置換されていてもよいベンジリデンもしくは最高 6 個の炭素原子からなるアルキリデンであるか；

または R^1 および R^2 はそれらが結合している炭素と一緒に、3 ないし 6 個の炭素原子からなるカルボニル部分もしくはシクロアルキル基を形成し；

【0005】

R^3 は、水素、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、1 ないし 6 個の炭素原子からなるアルキル、1 ないし 6 個の炭素原子からなるアルコキシ、7 ないし 12 個の炭素原子からなるアリールアルコキシ、2 ないし 6 個の炭素原子からなるアルカノイルオキシ、アミノ、各アルキル基が 1 ないし 6 個の炭素原子を有するモノーもしくはジアルキルアミノ、2 ないし 6 個の炭素原子からなるアルカンアミドまたは 1 ないし 6 個の炭素原子からなるアルカンスルホンアミドであり；

R^4 は、水素または 1 ないし 6 個の炭素原子からなるアルキルであり；

n は、整数 0、1、2、3、4、5 または 6 のいずれかであり；

【0006】

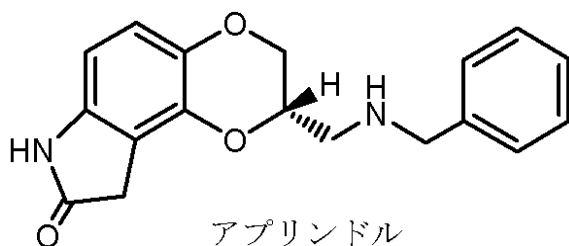
Z は、水素、ヒドロキシ、1 ないし 6 個の炭素原子からなるアルキル、2 ないし 6 個の炭素原子からなるアルケニル、2 ないし 6 個の炭素原子からなるアルキニル、1 ないし 6 個の炭素原子からなるアルコキシ、3 ないし 8 個の炭素原子からなるシクロアルキル、7 ないし 15 個の炭素原子からなる多環式アルキル、所望により上記 R^3 で置換されていてもよいフェニル、所望により上記 R^3 で置換されていてもよいフェノキシ、所望により上記 R^3 で置換されていてもよいナフチルまたは所望により上記 R^3 で置換されていてもよいナフチルオキシ、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールオキシであり、ここで、該ヘテロアリールもしくはヘテロアリールオキシ基の複素環は、チオフェン、フラン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、インドール、インダゾール、イミダゾール、クロマン、クマリン、カルボスチリル、キノリン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサゾール、ピラゾール、ピロール、チアゾール、オキサゾールまたはイソオキサゾールから選択され、かつ、該複素環は所望により上記 R^3 により置換されていてもよい]

の化合物またはその医薬上許容される塩を含む放出制御型投与処方を提供する。

【0007】

幾つかの好ましい実施態様において、化合物は、2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オンまたはその医薬上許容される塩である。幾つかの特に好ましい実施態様において、化合物は、S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オン（アプリンドル）またはその医薬上許容される塩である：

【化2】



10

【0008】

本明細書中に記載の各放出制御型投与処方幾つかの好ましい実施態様において、化合物はアプリンドル・フマル酸塩（aplindore fumarate）である。

幾つかの実施態様において、放出制御型投与処方は経口用投与処方である。

幾つかの実施態様において、該処方は、例えば、ペレット、ビーズ、錠剤、スフェロイドまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせであり得る1またはそれ以上の微粒子を含む。

20

【0009】

本発明の経口用放出制御型投与処方幾つかの実施態様において、即時放出型処方の T_{max} と比べて最大治療濃度に達する時間（すなわち、 T_{max} ）を増大するのに有効な速度で、例えば、結果として、放出制御型投与処方の T_{max} が即時放出型処方の T_{max} の少なくとも約1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍または5.5倍になる速度で、該化合物は該投与形態から放出される。

【0010】

幾つかの実施態様において、即時放出型処方の C_{max} と比べて化合物の最大治療濃度（すなわち、 C_{max} ）を減少するのに有効な速度で、例えば、結果として、放出制御型投与処方の C_{max} が即時放出型処方の C_{max} の約0.75倍、0.60倍、0.50倍または0.40倍未満になる速度で、該化合物は該処方から放出される。

30

【0011】

幾つかの実施態様において、即時放出型処方と比べて哺乳類において一定時間にわたる該化合物の医薬上有効濃度（すなわち、時間に対しての血漿（血清または血液）濃度曲線下の面積、AUC、例えば、 AUC_{0-12} ）を増大させるのに有効な速度で、例えば、結果として、放出制御型投与処方の AUC_{0-12} が即時放出型処方の AUC_{0-12} の少なくとも約1.05倍、1.1倍、1.2倍、1.3倍または1.4倍である速度で、該化合物は該処方から放出される。

【0012】

幾つかの実施態様において、約260 pg*h/mLないし約2400 pg*h/mLの、0ないし12時間にわたる時間に対しての血漿（血清または血液）濃度曲線下の面積（AUC）、（ AUC_{0-12} ）を与えるのに有効な速度で、化合物は0.1mgの投与形態から放出される。一方で、他の同様の実施態様において、 AUC_{0-12} は約290 pg*h/mLないし約1300 pg*h/mLである。AUCは、Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology, 3rd ed., W. B. Pratt & P. Taylor, eds., (Churchill Livingstone: New York), 1990の記載に従って決定され得る。幾つかの実施態様において、5mgの化合物は、約36000 pg*h/mLないし約109000 pg*h/mLの AUC_{ss} （0ないし12時間にわたる、定常

40

50

状態での曲線下の面積)を提供する。一方で、他のものは、約 $36000\text{ pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ないし約 $75000\text{ pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ の $\text{AUC}_{0-\infty}$ を提供する。幾つかの実施態様において、 30 mg の化合物は、約 $121000\text{ pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ないし約 $890000\text{ pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ の AUC_{0-12} を提供し、一方で、他の同様の実施態様は、約 $170000\text{ pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ないし約 $760000\text{ pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ の AUC_{0-12} を提供する。

【0013】

幾つかの実施態様において、約 $40\text{ pg}/\text{mL}$ ないし約 $190\text{ pg}/\text{mL}$ の最大血漿(血清または血液)濃度(C_{max})を与えるのに有効な速度で、化合物は 0.1 mg の投与形態から放出される。さらに、他の同様の実施態様では、約 $40\text{ pg}/\text{mL}$ ないし約 $180\text{ pg}/\text{mL}$ である。最大血漿濃度は、Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology, 3rd ed., W. B. Pratt & P. Taylor, eds., (Churchill Livingstone: New York), 1990; Human Pharmacology: Molecular to Clinical, K. Kist, ed. (Mosby-Year Books: Philadelphia), 1991の記載に従って決定される。幾つかの実施態様において、 5 mg の化合物は、約 $4000\text{ pg}/\text{mL}$ ないし約 $14000\text{ pg}/\text{mL}$ の C_{max} を提供し、一方で、他の同様の実施態様において、 C_{max} は、約 $6000\text{ pg}/\text{mL}$ ないし約 $12000\text{ pg}/\text{mL}$ である。幾つかの実施態様において、 30 mg の化合物は、約 $18000\text{ pg}/\text{mL}$ ないし約 $110000\text{ pg}/\text{mL}$ の C_{max} を提供し、他の同様の実施態様において、 C_{max} は約 $20000\text{ pg}/\text{mL}$ ないし約 $92000\text{ pg}/\text{mL}$ である。

【0014】

幾つかの実施態様において、起こりうる副作用、例えば、悪心または患者が容認できない他の徴候を回避するかまたはその重篤度を軽減するために、一定期間(例えば、数日または数週間)にわたって用量は所望の用量にまで徐々に増大される(すなわち、漸増される)。例えば、本発明の幾つかの実施態様は、用量を徐々に増加していく投与を提供し、ここで、開始用量は1日につき約 0.05 mg ないし約 0.4 mg の範囲である。他の実施態様において、用量は一定期間にわたって目的用量まで徐々に増加され、その後、該用量またはそれ以上の量が毎日投与され、例えば、1日あたり約 2 mg ないし約 75 mg の範囲であってもよい。他の実施態様において、目的用量に達するまでの用量漸増期間は、少なくとも約3日、少なくとも約5日、少なくとも約12日または少なくとも約15日である。

【0015】

他の実施態様において、放出制御型投与形態のセットは、複数の個別の放出制御型投与形態を含み、2またはそれ以上の個別の投与形態は異なる量の化合物を含む。個別の投与形態は、単一単位投与形(例えば、一粒の錠剤またはカプセル剤)であってもよく、または複数回単位投与形(例えば、二粒またはそれ以上の錠剤またはカプセル剤)であってもよい。幾つかの実施態様において、放出制御型投与処方(セット)は、開始用量および目的用量(ここで、目的用量またはそれ以上の用量は、その後、毎日投与され、かつ、目的用量は開始用量より多い)を含む2またはそれ以上の個別の放出制御型投与形態を有する。例えば、該セットは、約 0.05 mg ないし約 30 mg にわたる化合物の、2またはそれ以上の異なる個別の放出制御型投与形態を含んでもよい。他の実施態様において、放出制御型投与処方(セット)は、 0.05 mg 、 0.1 mg 、 0.2 mg 、 0.25 mg 、 0.3 mg 、 0.4 mg 、 0.5 mg 、 0.6 mg 、 0.75 mg 、 1 mg 、 1.5 mg 、 2 mg 、 3 mg 、 4 mg 、 5 mg 、 6 mg 、 8 mg 、 10 mg 、 11 mg 、 12 mg 、 13 mg 、 14 mg 、 15 mg 、 16 mg 、 17 mg 、 20 mg 、 23 mg 、 24 mg 、 25 mg 、 26 mg または 30 mg の化合物から選択される、少なくとも2またはそれ以上の個別の放出制御型投与形態を有する。

【0016】

幾つかの実施態様において、放出制御型投与処方(セット)は、異なる量の化合物を含む

少なくとも2つの個別の放出制御型投与形態を有し、その異なる投与形態それぞれにおける化合物の量は、少なくとも10%、より好ましくは、少なくとも20%だけ異なる。他の実施態様において、個別の投与形態のそれぞれは、約260 pg * h / mLないし約890000 pg * h / mLにわたるAUC₀₋₁₂を提供する。

【0017】

幾つかの実施態様において、経口用放出制御型投与処方は、少なくとも幾つかの微粒子を含み、該微粒子は、不活性コア；不活性コア上にある活性化合物の層；および化合物の層上にある、少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含有するコーティングを含む。幾つかの実施態様において、全ての微粒子は、不活性コア、化合物の層およびコーティングを含む。

10

【0018】

幾つかの実施態様において、経口用放出制御型投与処方は、少なくとも幾つかの微粒子を含み、該微粒子は、不活性コア；不活性コア上にあるコーティング層、化合物および少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含有するコーティング層を含む。幾つかの実施態様において、全ての微粒子は、不活性コアおよびコーティング層を含む。

【0019】

さらなる実施態様において、経口用放出制御型投与処方は、少なくとも幾つかの微粒子を含み、該微粒子は、活性化合物を含有するコア；およびコア上にあるコーティング層、少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含有するコーティング層を含む。幾つかの実施態様において、全ての微粒子は、化合物を含むコアおよびコーティング層を含む。

20

【0020】

幾つかの実施態様において、経口用放出制御型投与処方は、少なくとも幾つかの微粒子を含み、該微粒子は、コア、化合物および少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含有するコア；およびコア上にあるコーティング層を含み、該コーティング層は、所望により少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含有してもよい。幾つかの実施態様において、全ての微粒子は、化合物を含有するコアおよびコーティング層を含む。

【0021】

本発明の経口用放出制御型投与処方の幾つかの実施態様において、処方中の活性化合物の重量パーセントは、約1重量%ないし約25重量%、好ましくは、約2重量%ないし約15重量%、好ましくは、約5重量%ないし約10重量%である。

30

【0022】

本発明の経口用放出制御型投与処方の幾つかの実施態様において、処方は、微粒子を含むカプセル剤を包含する。幾つかの実施態様において、微粒子は圧縮され、錠剤化またはペレット化される。

【0023】

幾つかの実施態様において、経口用放出制御型投与処方は、1またはそれ以上のペレットを含む。幾つかの実施態様において、ペレットは、少なくとも1つの放出速度制御ポリマーをさらに含有するコーティングをさらに含む。幾つかの実施態様において、ペレットはカプセル剤の中に含まれる。

【0024】

本発明の経口用放出制御型投与処方の幾つかの実施態様において、処方は、充填剤、崩壊剤、賦形剤から選択される1またはそれ以上の成分およびそれらの2またはそれ以上の組み合わせをさらに含む。幾つかの実施態様において、ペレットおよび成分は圧縮されて錠剤化される。

40

【0025】

本発明の放出制御型投与処方の幾つかの実施態様において、処方中の活性化合物の重量パーセントは、約1重量%ないし約25重量%、好ましくは、約2重量%ないし約15重量%、好ましくは、約5重量%ないし約10重量%である。

【0026】

本発明の放出制御型投与処方の幾つかの実施態様において、処方はワックスマトリック

50

スを含み、好ましくは、処方は錠剤である。かかる幾つかの実施態様において、ワックスは、全量中、約10重量%ないし約60重量%、好ましくは、約20重量%ないし約40重量%で存在する。

【0027】

幾つかの実施態様において、ワックスは、カルナウバワックス、セトステアリルアルコール、脂肪酸またはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせを含む。幾つかの実施態様において、ワックスを含む処方は、少なくとも1つの放出速度制御ポリマーをさらに含む。

【0028】

幾つかの実施態様において、経口用放出制御型投与処方は、水溶性ポリマーおよび／または少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含有するコーティングをさらに含む錠剤である。

【0029】

幾つかの実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、ポリエチレンオキシドマトリックスを含み、好ましくは、該処方は錠剤である。幾つかの実施態様において、錠剤はポリエチレンオキシドマトリックスを含む。

【0030】

幾つかの実施態様において、ポリエチレンオキシドは、処方の約5重量%ないし約40重量%、好ましくは、約10重量%ないし約20重量%で存在する。

【0031】

幾つかの実施態様において、経口用放出制御型投与処方は、少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含有する錠剤である。幾つかの好ましい実施態様において、投与形態は同時圧縮錠剤 (co-compressed tablet) である。幾つかの好ましい実施態様において、同時圧縮錠剤は、コアおよび外側圧縮コートを含み；ここで、該コアは、活性化合物および少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含む。さらなる実施態様において、同時圧縮錠剤は、コアおよび外側圧縮コートを含み；ここで、該圧縮コートは、活性化合物および少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含む。幾つかの好ましい実施態様において、同時圧縮錠剤は、コアおよび外側圧縮コートを含み；ここで、コアおよび圧縮コートのそれぞれは、活性化合物および独立して選択された少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含む。幾つかの好ましい実施態様において、コアおよび外側圧縮コートのそれぞれは、少なくとも1つの高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび少なくとも1つの低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。好ましくは、低粘度マトリックス形成ポリマーは、Methocel K100LV、Methocel E50LV、Methocel E5、Methocel E15LVまたはそれらの2またはそれ以上の組み合わせから選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み；そして、高粘度マトリックス形成ポリマーは、Methocel K4M、Methocel K15M、Methocel K100M、Methocel E4Mおよびそれらの2またはそれ以上の組み合わせから選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。幾つかの特に好ましい実施態様において、低粘度マトリックス形成ポリマーはMethocel K100LVを含み、および高粘度マトリックス形成ポリマーはMethocel K4Mを含む。

【0032】

本発明の経口用放出制御型投与処方の幾つかの実施態様において、処方は、好ましくは、ワックス、ガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、carbapol、ポリメタクリル樹脂、ポリエチレンオキシドおよびそれらの2またはそれ以上の組み合わせから選択される少なくとも1つのマトリックス形成ポリマーを含む。

【0033】

本発明の経口用放出制御型投与処方の幾つかの実施態様において、活性化合物は、処方の約0.02重量%ないし約16重量%、好ましくは、約0.02重量%ないし約4重量

10

20

30

40

50

%で存在する。

【0034】

本発明の経口用放出制御型投与処方の幾つかの実施態様において、処方は、1つの高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび1つの低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。好ましくは、高粘度マトリックス形成ポリマーは、Methocel K4M、Methocel K15M、Methocel K100M、Methocel E4Mおよびそれらの2またはそれ以上の組み合わせから選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、約15重量%ないし約80重量%、好ましくは、約25重量%ないし約50重量%で存在し、かつ、好ましくは、Methocel K4Mである。好ましくは、低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、Methocel K100LV、Methocel E50LV、Methocel E5、Methocel E15LVまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせを含み、好ましくは、約15重量%ないし約80重量%、好ましくは、約20重量%ないし約50重量%であり、かつ、好ましくは、Methocel K100LVである。

10

【0035】

幾つかの実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、好ましくは、最高約50重量%、好ましくは、約2重量%ないし約25重量%で水溶性賦形剤を含み得る。幾つかの好ましい実施態様において、賦形剤は糖である。

【0036】

幾つかの実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、水分散性賦形剤であり、該賦形剤は、好ましくは、微結晶セルロース、コロイダルシリコンダイオキサイド、ケイ化微結晶セルロース、デンプン、スーパー崩壊剤またはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせである。好ましくは、水分散性賦形剤は、約2重量%ないし約50重量%、好ましくは、約5重量%ないし約25重量%で存在する。

20

【0037】

幾つかの実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、1またはそれ以上の抗酸化剤、安定剤、キレート剤、酸性pH調整剤、塩基性pH調整剤またはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせを含む。

【0038】

幾つかの実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、1またはそれ以上の結合剤、流動補助剤、滑沢剤または溶解調整剤を含み、該剤は、界面活性剤、酸性化合物または塩基性化合物であり得る。

30

【0039】

幾つかの実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、水溶性ポリマーを含有するコーティングおよび着色剤および／またはpH依存の放出速度制御ポリマー、pH非依存の放出速度制御ポリマーまたはそれらの組み合わせを含む。

【0040】

本発明の前記経口用放出制御型投与処方の幾つかにおいて、投与形態は、1またはそれ以上の放出速度制御ポリマーを含み、該ポリマーは、例えば、1またはそれ以上のポリメタクリル酸、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、酢酸-フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせであり得る。幾つかの好ましい実施態様において、放出速度制御ポリマーは、1またはそれ以上のポリメタクリル酸、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、エチルセルロースまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせであり得る。

40

【0041】

さらなる実施態様において、放出速度制御ポリマーは、高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される。

50

【0042】

幾つかの実施態様において、高粘度マトリックス形成ポリマーは、Methocel K4M、Methocel K15M、Methocel K100M、Methocel E4Mおよびそれらの2またはそれ以上の組み合わせから選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【0043】

幾つかの実施態様において、低粘度マトリックス形成ポリマーは、Methocel K100LV、Methocel E50LV、Methocel E5、Methocel E15LVまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせから選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

10

【0044】

幾つかの実施態様において、放出速度制御ポリマーは、1またはそれ以上のEudragit RS、Eudragit RL、Sureleaseまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせを含む。

【0045】

幾つかの実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、1またはそれ以上の溶解調整剤、例えば、界面活性剤、酸性化合物、塩基性化合物およびそれらの組み合わせを含む。

【0046】

幾つかの実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、1またはそれ以上の抗酸化剤、pH調整剤、金属キレート剤またはそれらの1またはそれ以上の組み合わせを含む。

20

【0047】

さらなる実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、1またはそれ以上の充填剤、崩壊剤、結合剤またはそれらの1またはそれ以上の組み合わせを含み得る。

【0048】

幾つかの実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、1またはそれ以上の充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、pH調整剤、抗酸化剤またはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせを含む。

【0049】

幾つかの好ましい実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、医薬上有効量の活性化合物を含み；約20重量%ないし約60重量%の高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース；および約20重量%ないし約60重量%の低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

30

【0050】

幾つかのさらなる実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方は、医薬上有効量の活性化合物、約0.5重量%ないし約5重量%の水溶性補填性賦形剤；約5重量%ないし約30重量%の水分散性賦形剤；約20重量%ないし約60重量%の高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース；約20重量%ないし約60重量%の低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース；および所望により、約0.1重量%ないし約1重量%の滑沢剤を含む。

40

【0051】

幾つかのさらに好ましい実施態様において、本発明の経口用放出制御型投与処方、は、医薬上有効量の活性化合物；約10重量%ないし約30重量%の水分散性賦形剤；約20重量%ないし約40重量%の高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース；約20重量%ないし約40重量%の低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース；および所望により、約0.1重量%ないし約1重量%の滑沢剤を含む。

【0052】

幾つかの実施態様において、本発明は、ドーパミン作動系の障害の処置方法であって、かかる処置の必要のある患者へ本発明に記載の放出制御型投与処方を投与することを含む

50

方法を提供する。

【0053】

幾つかのさらなる実施態様において、本発明は、総合失調症、分裂感情障害、パーキンソン病、トゥレット症候群、レビー小体病における精神病、アルツハイマー病における精神病、高プロラクチン血症、薬物嗜癖または双極性障害における急性躁病の処置方法であって、かかる処置の必要のある患者へ本発明に記載の放出制御型投与処方を投与することを含む方法を提供する。

【0054】

幾つかのさらなる実施態様において、本発明は、パーキンソン病の徴候の処置方法であって、かかる処置の必要のある患者へ本発明に記載の放出制御型投与処方を投与することを含む方法を提供する。

10

【0055】

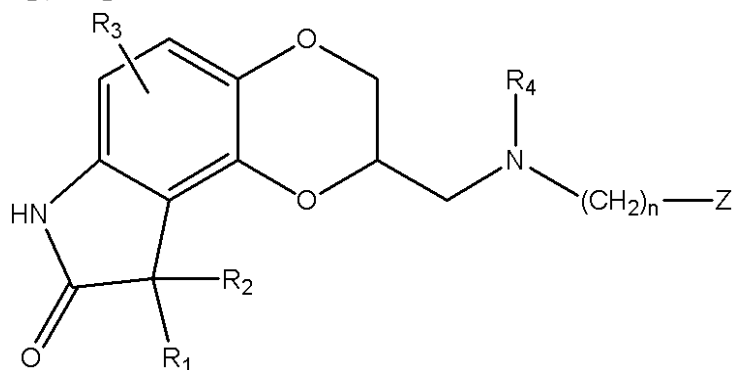
本発明は、本明細書にて提供される処方の調製方法および該方法による生成物も提供する。

【0056】

(発明の詳細な記載)

本発明は、式 I :

【化 3】



20

I

[式中、構成要素の変数は上記定義のとおりである]

30

の化合物を有効成分として含む放出制御型投与処方を提供する。

【0057】

本明細書中用いるように、用語「活性化合物」は、式 I の化合物、さらに特に、2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オン、S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オン(アプリンドル)およびそれらの医薬上許容される塩、好ましくは、それらのフマル酸塩および前記のプロドラックであるが、これらに限定されないものを意味する。

【0058】

本明細書中に記載の投与処方は、経口投与を含む多数の経路を介して哺乳類における活性化合物の制御型放出を改善する。幾つかの好ましい実施態様において、処方は、アプリンドルと言われる化合物、S-2-[(ベンジルアミノ)-メチル]-2,3,8,9-テトラヒドロ-7H-1,4-ジオキシノ[2,3-e]インドール-8-オン、好ましくは、そのフマル酸塩を含む。

40

【0059】

アプリンドルは、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、過塩素酸、硝酸、ヨウ素酸などの無機酸ならびに例えば、蔞酸、フマル酸、琥珀酸、酢酸、安息香酸、グリコール酸、リンゴ酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、パラトルエンスルホン酸、アジピン酸などの有機酸を含む様々な酸を用いて医薬上許容される塩を形成してもよい。かかる全ての塩を含む処方は、本発明の範囲内である。

50

【0060】

本明細書中用いるように、用語「プロドラッグ」は、化合物またはその医薬上許容される塩が共有結合により修飾された誘導体という慣用的な意味を有し、ここで、かかる修飾は、代謝的に不安定な誘導体をもたらす、さらに、哺乳類へ投与された後、腸、血漿または組織において親化合物の遊離をもたらす。かかる誘導体は、エステル化、アシル化またはそうでなければ生理的に不安定な基を組み込む様式で化合物を修飾することにより調製されてもよい。

【0061】

アプリンドルはキラル中心を1つもち、主にS-異性体として用いられる。しかしながら、活性はR-異性体にもある。本発明の処方は、両異性体を含み、単一のエナンチオマーまたは特定のエナンチオマー混合物に限定されない。

10

【0062】

本発明の目的のために、用語「即時放出型」、「即時放出型処方」は、処方から活性化合物を迅速かつ即時に放出する処方；すなわち、活性化合物および処方からの活性化合物の放出を遅延しない、迅速に溶解する担体を含む処方を言う。かかる即時放出型処方、放出速度制御ポリマーもしくは処方からの活性化合物の放出を遅延させる他の種を欠くか、またはかかるポリマーもしくは種を欠くこと以外は同一の処方と比べて、処方からの活性化合物の放出が遅延されない程十分に少ない量でかかるポリマーもしくは種を含むかのいずれかである。かかる「即時放出型」処方の一例は、微結晶セルロース・アビセル中に混合された活性化合物であり、以下に記載するように、0.25時間未満で0.1NのHCl溶液中にアプリンドルまたはその医薬上許容される塩の75%を上回る溶解をもたらす。

20

【0063】

用語「遅効放出型」、「中程度放出型」および「即時放出型」は、互いに対して遅い、中程度の、または速い速度で活性化合物を放出する、本明細書中上記した放出制御型処方である。

【0064】

本明細書中用いるように、用語「放出制御型」、「放出制御型処方」、「放出制御型投与処方」などは、上記の「即時放出型」処方に比べて、例えば、放出速度制御ポリマーまたは他の放出遅効物質を欠くこと以外は同一の処方に比べて、処方からの活性化合物の放出を遅延させる物質を含む処方を言う。故に、用語「放出制御型」は、あらゆる長期放出形態に適用でき、さらに、遅延放出型、時間放出型、長期放出型、時間制御放出型、時間放出型、時間修飾放出型、徐放性放出型、遅効作用型、長期作用型、遅延作用型、間隔のあいた放出型、時間間隔のあいた放出型、作用拡張型、拡張された作用型などと実質的に同義と考えられる。

30

【0065】

放出制御型処方、即時放出型処方の T_{max} に比べて最大治療濃度に達するのにかかる時間（すなわち、 T_{max} ）を増大するのに有効な速度で、投与形態からの活性化合物の放出をもたらす得、例えば、結果として、放出制御型投与処方の T_{max} は、即時放出型処方の T_{max} の少なくとも約1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、4倍、5倍または5.5倍であることが理解されよう。放出制御型処方、即時放出型処方の C_{max} に比べて該化合物の最大治療濃度（すなわち、 C_{max} ）を減少させる速度で、投与形態からの活性化合物の放出ももたらす得、例えば、結果として、放出制御型投与処方の C_{max} は、即時放出型処方の C_{max} の約0.75倍、0.60倍、0.50倍または0.40倍未満である。放出制御型処方、即時放出型処方に比べて哺乳類において一定期間にわたる医薬上有効濃度の化合物（すなわち、時間に対しての血漿（血清または血液）濃度曲線下の面積、AUC、例えば AUC_{0-12} ）を増大するのに有効な速度で、投与形態からの活性成分の放出ももたらす得、例えば、結果として、放出制御型投与処方の AUC_{0-12} は、即時放出型処方の AUC_{0-12} の少なくとも約1.05倍、1.1倍、1.2倍、1.3倍または1.4倍である。

40

50

【0066】

本明細書中に記載の「 C_{max} 」「 T_{max} 」および「AUC」値は、「平均」値であると述べない限り、個々の患者において観察される値を言う。さらに、 C_{max} 、 T_{max} およびAUC値は、別に述べない限り、複数日数の間（例えば、複数回用量投与）、一定時間間隔（例えば、12時間ごと）で投与される場合に定常状態で観察される値または単一用量投与についての値であってもよい。

【0067】

本明細書中用いるように、用語「放出速度制御ポリマー」は、かかる投与形態からの薬剤物質の放出を遅延させる医薬投与形態に適する任意のポリマー物質を意味することが意図される。適当な放出速度制御ポリマーの例は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990) において見出され得、出典明示によりその全ては本明細書の一部となる。本発明における使用に適する幾つかの好ましい放出速度制御ポリマーは、1またはそれ以上のポリメタクリル酸、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、酢酸-フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えば、Methocel K4M、Methocel K15M、Methocel K100M、Methocel E4Mならびに低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えば、Methocel K100LV、Methocel E50LV、Methocel E5、Methocel E15LVまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせを含むが、これらに限定されない。さらに好ましい放出速度制御ポリマーは、1またはそれ以上のEudragit RS、Eudragit RL、Sureleaseまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせを含む。

【0068】

異なる放出速度制御ポリマーは異なる放出速度特性を処方へ与えることが理解されよう。処方中のかかるポリマーの型および量を変えることにより、活性化化合物の多種多様な放出特性が達成され得る。当業者は、適切な量の適切なポリマーを選択して、活性化化合物の所望の放出速度を達成することができると考えられる。

【0069】

アブリンドルの放出制御型固形処方またはアブリンドルの医薬上許容される塩は、錠剤、例えば、同時圧縮錠剤およびマトリックス錠剤、カプセル化投与形態、例えば、ペレット、ビーズ、錠剤、スフェロイドの形態にある微粒子を含有するカプセル剤またはペレットまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせ、散剤などを含む当該分野において知られている任意の多数の投与形態を含み得る。

【0070】

幾つかの好ましい実施態様に従って、放出制御型処方は、活性化化合物の放出遅延に適する位置に、活性化化合物および少なくとも1つの放出速度制御ポリマーを含有する微粒子を含み得る。かかる微粒子は、例えば、ペレット、ビーズまたはスフェロイドの形態であり得る。幾つかの実施態様において、微粒子は、コアおよび少なくとも1つのコーティング層を含む。コアおよびコーティング層のいずれかは不活性（すなわち、活性化化合物不含）であり得るか、或いは、少なくとも1つのコアまたは1つのコーティング層が活性化化合物を含むならば、活性化化合物を含み得る。幾つかの実施態様において、微粒子はカプセル剤の中に含まれるか、または錠剤に圧縮される。

【0071】

本発明の微粒子投与処方、任意の都合のよい重量パーセントの活性化化合物を含み得る。典型的に、処方は、約1重量%ないし約25重量%、好ましくは、約2重量%ないし約15重量%、好ましくは、約5重量%ないし約10重量%の活性化化合物を含む。

【0072】

活性化化合物および放出速度制御ポリマーに加えて、本発明の処方は、処方に有利な特性

を与える任意の様々なさらなる物質を含み得る。かかる物質は、例えば、溶解調整剤、例えば、界面活性剤、酸性化合物および塩基性化合物、抗酸化剤、酸性および塩基性 pH 調整剤、キレート剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、安定剤、糖などの水溶性賦形剤を含む賦形剤および水分散性賦形剤、例えば、微結晶セルロース、コロイダルシリコンダイオキサイド、ケイ化微結晶セルロースおよびデンプンを含む。

【0073】

水溶性または水分散性賦形剤の例は、ラクトース、マンニトール、スクロースなどを含むが、これらに限定されない。水溶性賦形剤は、必要とされる特定の治療目的に依存する範囲で存在してもよい。一般に、水溶性賦形剤の範囲は、0 ないし 50 % または 2 ないし 25 % である。水分散性賦形剤の例は、微結晶セルロース、コロイダルシリコンダイオキサイド、ケイ化微結晶セルロース (Prosolve)、デンプン、スーパー崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリウムなどを含む。水分散性賦形剤の範囲は、典型的に、約 5 重量% ないし 約 50 重量%、好ましくは、約 10 重量% ないし 約 30 重量% である。

10

【0074】

安定剤の例は、抗酸化剤、例えば、BHA、BHT、アスコルビン酸、トコフェノールなどを含むが、これらに限定されない。適当な金属キレート剤の例は、EDTA、クエン酸などを含むが、これらに限定されない。酸性または塩基性化合物のいずれかである pH 調整剤の例は、例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、フマル酸、フマル酸ナトリウムなどを含むが、これらに限定されない。結合剤の例は、デンプン、PVP、HPMC、HPC などを含むが、これらに限定されない。流動補助剤の例は、ステアリン酸マグネシウムなどを含むが、これらに限定されない。溶解調整剤の例は、界面活性剤、例えば、SLS または Tween 80 などを含むが、これらに限定されない。

20

【0075】

幾つかの好ましい実施態様において、本発明の処方は、コーティングされたペレットまたは粒状物の形態にある。かかる処方の一例は、本明細書中に記載の放出速度制御ポリマーでコーティングされた、不活性マトリックス中に活性化合物のコアを含む粒状物であるが、これに限定されない。適当な放出速度制御ポリマーの例は、pH 依存または非依存的ポリマー、例えば、ポリメタクリル酸 Eudragit L/S、Eudragit RS/RL、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロースなどであるが、これらに限定されない。さらなる例は、本明細書中に記載の、1 またはそれ以上の高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むが、これらに限定されない。

30

【0076】

幾つかの実施態様において、本発明の処方ペレットの形態にある。かかる処方の例は、不活性コア、例えば、糖粒状物の表面に活性化合物の層および 1 またはそれ以上の放出速度制御ポリマーを含む表面コーティングを含むペレットを含有するものを包含する。

【0077】

幾つかの実施態様において、本発明の処方は錠剤の形態にある。かかる幾つかの実施態様において、処方中の活性化合物の重量パーセントは、約 1 重量% ないし 約 25 重量%、好ましくは、約 2 重量% ないし 約 15 重量%、好ましくは、約 5 重量% ないし 約 10 重量% である。かかる錠剤の例は、同時圧縮錠剤（すなわち、「錠剤中錠剤型」）およびマトリックス錠剤であるが、これらに限定されない。

40

【0078】

典型的に、同時圧縮錠剤は、コアおよび外側圧縮コートを含む。コアおよび外側圧縮コートのいずれかまたは両方は、活性化合物および/または 1 またはそれ以上の放出速度制御ポリマーを含み得る。幾つかの好ましい実施態様において、投与形態は同時圧縮錠剤であり、ここで、コアおよび外側圧縮コートの両方は、活性化合物および少なくとも 1 つの、好ましくは、2 つの放出速度制御ポリマーを含み、その一つは、好ましくは、高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、さらに他のものは、好ましくは、低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。好ましい高

50

粘度マトリックス形成ポリマーは、Methocel K4M、Methocel K15M、Methocel K100M、Methocel E4Mおよびそれらの2またはそれ以上の組み合わせから選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、好ましくは、Methocel K4Mである。好ましい低粘度マトリックス形成ポリマーは、Methocel K100LV、Methocel E50LV、Methocel E5、Methocel E15LVまたはそれらの2もしくはそれ以上の組み合わせから選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、好ましくは、Methocel K100LVである。

【0079】

幾つかの好ましい実施態様において、錠剤はマトリックス錠剤である。マトリックスを形成する組成物は、ワックス、ガム、ポリエチレンオキシド、carbapol、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリメタクリル酸または本明細書中に記載の他の放出速度制御ポリマーを含んでもよい。幾つかの実施態様において、かかるマトリックス錠剤は、活性化化合物およびマトリックス形成ポリマーと一緒に混合し、次いで、混合物を圧縮することにより調製される。

【0080】

幾つかの実施態様において、錠剤はワックスマトリックスを含むマトリックス錠剤である。かかる錠剤は、ワックス、例えば、カルナウバワックス、セトステアリルアルコールもしくは脂肪酸またはそれらの組み合わせを溶解し、次いで、活性化化合物を充填剤、例えば、微結晶セルロースならびに他の賦形剤、充填剤、滑沢剤などと一緒に加え、次いで、混合物を冷却することにより調製されてもよい。調製された処方は、所望により、1またはそれ以上の水溶性または放出速度を制御する制御放出ポリマーでコーティングされるかまたはそれらを含んでもよい。典型的に、ワックスは、処方中、全量の約10重量%ないし約60重量%、好ましくは、約20重量%ないし約40重量%、好ましくは、約10重量%ないし約60重量%で存在する。多種多様な適当なワックスは、本発明に従う。かかるワックスの例は、カルナウバワックス、セトステアリルアルコール、脂肪酸またはそれらの2もしくはそれ以上の混合物を含むが、これらに限定されない。マトリックス錠剤は本明細書中に記載の1またはそれ以上の放出速度制御ポリマーも含み得る。

【0081】

かかるマトリックス錠剤のさらなる例は、ポリエチレンオキシドマトリックス、例えばポリエチレンオキシド樹脂、例えば、SENTRY POLYOX (Union Carbide Corp.) またはその等価物を制限なく含む錠剤であるが、これらに限定されない。適当なPOLYOX'sは、POLYOX WSR N-10、N-60 K、WSR-1105N、WSR303を含む。用いられるPOLYOXは、100、000ないし7、000、000または900、000ないし5、000、000の分子量を有してもよい。典型的に、ポリエチレンオキシドは、処方中、全量の約5重量%ないし約40重量%、好ましくは、処方の約10重量%ないし約20重量%で存在する。マトリックス錠剤は本明細書中に記載の1またはそれ以上の放出速度制御ポリマーも含み得る。

【0082】

かかるマトリックス錠剤のさらなる例は、マトリックス形成ポリマーとして本明細書中に記載の1またはそれ以上の放出速度制御ポリマーを含む錠剤であるが、これらに限定されない。幾つかの好ましい実施態様において、かかる錠剤は、マトリックス形成ポリマーとして本明細書中に記載の1またはそれ以上の高粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび／または1またはそれ以上の低粘度マトリックス形成ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。幾つかの好ましい実施態様において、高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えば、Methocel K4Mを約15重量%ないし約80重量%、好ましくは、約25重量%ないし約5重量%で用いることが有利である。他の高粘度ポリマー、例えば、Methocel K15M、Methocel K100MまたはMethocel E4Mなども用いられてもよい。幾つかの実施態様において、低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えば、Methocel E50

L V、M e t h o c e l E 5またはM e t h o c e l E 1 5 L Vまたはそれらの組み合わせなどが用いられる。特定の実施態様において、高粘度および低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースの両方がマトリックス中に一緒に用いられ、ここで、低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、約15重量%ないし80重量%、好ましくは、約25重量%ないし約50重量%の範囲で、および高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースは約20重量%ないし約50重量%の範囲で存在する。

【0083】

一般に、活性化合物は、本発明の投与形態の任意の層の中に含まれてもよく、そして活性化合物の放出制御は、活性化合物をコーティングする層の中または活性化合物をコーティングする層を覆う任意の層、例えば、腸溶コーティングのいずれかに含まれる放出速度制御ポリマーを用いることにより成し遂げられ得る。かかる腸溶コーティングは、活性化合物を含むペレット、ビーズまたはスフェロイドに適用されてもよく、或いは、活性化合物は、腸溶コーティングそれ自体の中に含まれ得る。

10

【0084】

幾つかの実施態様において、放出制御型投与処方マトリックス錠剤処方であり、ここで、活性化合物は、全体の約0.02重量%ないし約16重量%、好ましくは、約0.02重量%ないし約4重量%で存在する。

【0085】

本発明の処方の錠剤は、活性成分の放出速度をさらに制御するために、水溶性ポリマー着色剤を用いてコーティングされ得るか、またはpH依存もしくはpH非依存のポリマーを用いてコーティングされ得る。幾つかの実施態様において、本発明の錠剤は、サブコート、腸溶コーティングもしくはオーバーコーティングまたはそれらの任意の組み合わせを用いてコーティングされる。

20

【0086】

本発明により熟慮される処方の型は、本明細書中にて示される実施例に限定されない。むしろ、実施例は、多大な数の処方が本発明の一般的な目的を満たすことを示しており、さらに、実施例に勝る処方の変更が熟慮され、そのように変更された処方も、活性化合物の放出制御を提供することにより、本発明の一般的な目的をなお達成していることを、当業者は理解するだろう。

【0087】

本発明の処方それぞれの特に好ましい実施態様において、活性化合物はアプリンドルである。アプリンドルおよびその医薬上許容される塩は中枢神経系の様々な障害、より詳細には、ドーパミン作動系に関連する中枢神経疾患の処置にとりわけ非常に適する。アプリンドル（または任意の薬剤）は、所望の効果に達するために十分な曝露レベルを必要とするので、薬剤は、求められる臨床目的を満たすのに十分と見なされる時間にわたって、特定の血液血漿レベルに達するために十分な様式で投与される必要がある。しかしながら、特定の場合に、アプリンドルを対象患者に投与すると、アプリンドルがその最大血漿レベルに達する時間に相関して、悪心および嘔吐を含む副作用が生じることが見出された。単純に用量を軽減することが常に十分な解決であるわけではなく、というのも、副作用が軽減または消失される可能性がある一方で、全体的な薬剤曝露レベルも特定の状態を処置するのに十分でない可能性があるからである。むしろ、薬剤の効力を維持または増大はするものの、即時放出型処方のアプリンドルを投与する際に見られるような比較的大きな初期血液濃度を与えない処置計画が所望される。

30

40

【0088】

故に、本発明に従って、経口用および非経口用放出制御型投与処方を含む即時放出型アプリンドルの投与の有害な副作用を改善する放出制御型投与形態が提供される。従って、本発明は、ポンプ、インプラント、パッチ、デポー注射、放出制御型担体を用いる注入などを含む、非経口用放出制御型投与処方のために存在する多数の技法の各々を含む。本発明に従う活性化合物の送達は、経粘膜、腔内、直腸内、眼内、経皮、子宮内経路などを介し得る。

50

【0089】

他の実施態様において、初期に起こりうるアプリンドルの副作用を軽減するために、哺乳類において一定期間にわたりアプリンドルの用量を所望の用量にまで徐々に増大する（すなわち、漸増する）ことが望ましいことが見出された。故に、本発明は、アプリンドルの投与方法であって、その必要のある哺乳類へアプリンドルを含有する開始用放出制御型投与処方を投与し；次いで、その哺乳類へアプリンドルを含有する少なくとも1つの他の放出制御型投与処方を投与することを含む方法であり、開始用放出制御型投与処方が、他の放出制御型投与処方に比べてより少ない量のアプリンドルを含有する方法を提供する。幾つかの実施態様において、開始用放出制御型投与処方は、約0.05mgないし約0.4mgのアプリンドルを含有する。

10

【0090】

本発明に従って、上記のものならびにミクロおよびマクロカプセル化、ファイバー、ポリマー性（高粘度および低粘度）ならびに非ポリマー性マトリックス、フォーム、リポソーム、ミセル、ゲル、ポリマー中に物理的に分散された薬剤、多孔性、僅かに多孔性または非多孔性マトリックス、イオン交換樹脂への吸着、化学的または生物学的分解性マトリックスとの混合またはそれらへの吸着などを含む、持続放出型経口用処方を得るためにある任意の多大な技法も含まれる。活性化合物は、薬剤が単一の最大濃度に到達するように処方され得るか、または薬剤が2またはそれ以上のピークを有するように処方されてもよい。経口送達は、液体または固形投与形態を介してもよい。液体投与形態は、シロップ、懸濁液、エマルジョン、エリキシルなどを含む。液体担体は、有機または水性塩基を含み得、さらに適当な医薬用添加物、例えば、溶解剤、乳化剤、バッファー、防腐剤、甘味料、着香剤、懸濁剤、増粘剤、色素粘度調節剤、安定剤または浸透圧調整剤またはそれらの組み合わせを含み得る。水性担体は、ポリマー物質または油状物を含んでもよい。

20

【0091】

本発明は、その特定の好ましい実施態様に従って具体的に記載されているが、以下の実施例は本発明の単なる例示であって、本発明を限定するものと意図されない。

【0092】

（実施例）

以下の実施例は、特定量のアプリンドルについて溶解速度を減少させるか、最大濃度に達する時間を増大させるか、または最大濃度の値を減少させるか、或いはこれらの3つの組み合わせにより本発明の目的を達成する、幾つかの放出制御型投与処方を説明している。送達制御のために処方される経口用ビヒクルの例を以下に挙げるが、これらに限定されない。実施例は、様々な放出特性を実証するために、0.05ないし10mgの非限定的な用量範囲および広範囲の放出制御型経口用処方について説明しており、これらはさらにサルおよびヒトにおいて試験され、かつ本明細書中以下のように報告される。

30

【0093】

以下に例示する3つの処方アプローチは1)コーティングペレット；2)同時圧縮錠剤（錠剤中錠剤型）；および3)マトリックス錠剤である。

【0094】

コーティングペレット：

40

所要の低用量のアプリンドルまたは医薬上許容される塩により、不活性な糖粒状物の表面へ薬剤の層を形成すること、続いて、放出制御型ポリマーコートを形成することが可能となる。該薬剤は、本実施例において例示していない押し出し／球形化方法により粒状物へ組み込まれてもよい。

【0095】

同時圧縮錠剤：

コア錠剤および外側圧縮コートならびに全錠剤重量中の薬剤およびポリマー（HPMC）の量を変化させることにより得られる、0次またはほぼ0次である放出特性および異なる放出特性を得るために、同時圧縮錠剤を用いて研究した。錠剤は、当業者によく知られている様々なプレスおよび装置を介して個別に製造され得る。本発明の同時圧縮錠剤は、

50

標準的な回転機を用いてCarverプレス上で別々に製造した。

【0096】

マトリックス錠剤：

マトリックス錠剤の実施例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ワックス、ポリエチレンオキシド（PEO）を単独または組み合わせて利用して調製した。

アプリンドルを直接圧縮した錠剤の飲み込みを容易にし、かつ任意の食道刺激を避けるために、3重量%のOpadry II Whiteをアプリンドルコア錠剤上にコーティングした。

【0097】

実施例1：

押し出し／球形化およびSRコーティングを用いて調製した、持続放出型アプリンドル・フマル酸塩ペレット

薬剤と微結晶セルロース（アビセルPH102）を混合し、水を用いて顆粒状にし、湿塊を形成することにより、バッチを製造した。その湿塊を1.0mmスクリーンから押し出し、small Caleva system上で球形化した。非コーティングペレットに関する、処方および0.1NのHCl中への溶解データを表1に示す。アビセルマトリックスは、アプリンドルの放出を遅延せず、そして本質的に全ての薬剤が非コーティングペレットから30分間で放出される。

【0098】

表1：非コーティングペレットの処方および溶解

【表1】

組成物	1	2
アプリンドル（% 遊離塩基として）	5.0%	10.0%
アビセルPH102	95.0%	90.0%
溶解(時間)	溶解%	溶解%
0.1N HCl		
0.25	76.91	85.90
0.5	91.12	90.30
1	94.79	91.07
2	94.13	90.86

【0099】

押し出し／球形化により調製した粒状物を、Eudragit RS／RLおよびSureleaseを用いてコーティングし、アプリンドルの放出を制御した。処方および溶解特性を表2に示す。組成物3のSureleaseコーティング粒状物をサルにおいて試験し、インビボでの放出を評価する。また、対応するサル血漿レベルを表3に示す。

【0100】

表2：押し出し／球形化により調製した、持続放出型コーティング粒状物の処方および溶解

10

20

30

40

【表 2】

組成物	3 重量%	4 重量%
<u>スフェロイドコア</u>		
ア普林ドル・フマル酸塩	10.0	5.0
アビセル	90.0	95.0
S Rコーティング		
Surerelease	7.5	0
80:20Eudragit RS/Eudragit RL	0	15
<u>溶解(時間)</u>	<u>溶解%</u>	<u>溶解%</u>
0.1N HCl		
0.25	1.3	na
0.5	11.3	na
1	28.49	na
2	45.78	na
pH6.8 リン酸バッファー		
1	19.53	3.78
2	38.88	24.30
4	53.3	na
6	na	77.10
8	62.11	97.7
12	65.38	99.38

10

20

【0101】

実施例 2：

層状糖粒状物の持続放出型コーティングにより調製した、持続放出型ア普林ドル・フマル酸塩ペレット

30

ア普林ドル・フマル酸塩の持続放出型ペレットもまた糖粒状物上に活性薬剤を層状化することにより調製した。処方および溶解データを表 3 に示す。組成物 5 をサルにおいてインビボでの放出について試験した。そのデータは表 4 にある。

【0102】

表 3：持続放出型コーティングのア普林ドル層状糖粒状物の処方および溶解

【表 3】

組成物	5 重量%
<u>スフェロイドコア</u>	
糖粒状物 25/30メッシュ	100
<u>薬剤コーティング (5% 遊離塩基として)</u>	
ア普林ドル・フマル酸塩	44.4
HPMC 6 cps	55.6
<u>放出制御型コーティング</u>	
Eudragit RS100	45.5
クエン酸トリエチル	9.1
タルク	45.5
溶解時間 (時間)	溶解%
0.1N HCl	
0.25	0.9
0.5	3.77
1	13.71
2	31.1
pH6.8 リン酸塩	
1	8.15
2	21.27
4	38.37
8	63.89
12	79.02

10

20

表 4：サルにおけるア普林ドルの生物学的利用能パラメーターの概要

30

【表 4】

組成物	種類	AUC(ng·h r/mL)	Cmax(n g/mL)	Tmax(時間)	% 相対的生 物学的利用能
6	即時放出型カプセル 剤	1290	166.8	2.5	100
3	Surelease コーティ ング粒状物	369.0	19.72	14.7	29
7	Eudragit RS/RL コー ティング粒状物	1205	96.28	4.7	85
5	Eudragit RS コーテ ィング粒状物	1051	83.77	5.3	76
8	錠剤中錠剤	1097	98.87	4.0	85
9	ワックスマトリック ス	854.6	52.33	6.3	80
10	HPMCマトリックス	1219	52.17	4.0	85

40

実施例 3：

同時圧縮方法を用いて調製した持続放出型錠剤

0 次またはほぼ 0 次である放出特性を得るために、同時圧縮錠剤を用いて研究した。異なる放出特性は、コア錠剤および外側圧縮コートならびに全錠剤重量中の薬剤およびポリマー（HPMC）の量を変化させることにより得ることができる。標準的な回転機を用いて Carver プレス上で全錠剤を個別に製造した。処方および溶解データを表 5 に示す。組成物 8 についてのサルにおけるインビボ吸収データは表 4 にある。

【0104】

表 5：アプリンドル・フマル酸塩の同時圧縮錠剤（錠剤中錠剤型）についての処方：

【表 5】

成分：	8	
	内層	外層
アプリンドル（塩基として）	5.000	5.000
ラクトース、乾燥スプレー	25.800	68.250
アビセル、PH 101	25.800	68.250
Methocel K4MPrem CR	36.000	48.000
Methocel K100 Prem LV CR	7.000	59.500
ステアリン酸 Mg	0.400	1.000
合計	100.000	250.000
溶解（時間）	溶解%	
pH6.8 リン酸バッファー		
0.25	5.50	
0.50	8.47	
1	12.98	
2	19.70	
4	27.99	
6	34.54	
8	41.63	
12	55.72	

【0105】

実施例 4：

ワックスマトリックス錠剤：

表 6 は、微結晶セルロースと一緒にマトリックス形成ポリマーとしてカルナウバワックスおよびセトステアリルアルコールを含有するマトリックス錠剤の処方を記載している。ワックスを溶解し、次いで、アプリンドル単独かまたは微結晶セルロースとの混合物を攪拌しながら加えた。混合物を室温に冷却しておき、粉碎した。得られた顆粒物を滑沢剤ステアリン酸マグネシウムと混合し、次いで、圧縮して錠剤化した。錠剤は持続放出型特性を示す。

【0106】

表 6：ワックスマトリックス処方および溶解

10

20

30

40

【表 6】

組成物	9 重量%	11 重量%
アプリンドル・フマル酸塩	4.0	4.0
アビセル PH101	63.0	55.5
カルナウバワックス	32.0	-
セトステアリルアルコール	-	40
ステアリン酸マグネシウム	1.0	0.5
溶解 (パドル 50rpm, リン酸バッファー pH6.8).	溶解%	溶解%
0.25	6.56	7.46
0.5	10.23	10.33
1	21.13	15.87
2	53.8	27.43
4	72.36	45.26
6	77.02	56.81
8	79.01	64.64
12	81.50	76.19

10

20

【0107】

実施例 5：

ポリエチレンオキシドマトリックス錠剤

表 6 は、PEO ポリマーを用いて調製したマトリックス錠剤の処方および溶解特性を概略している。錠剤は持続放出型特性を示す。

【0108】

表 6：ワックスおよびポリオキシエチレンオキシドマトリックス処方および溶解

【表 7】

組成物	12 重量%	13 重量%4.0
アプリンドル・フマル酸塩	4.0	40.75
アビセル PH101	40.75	40.75
ラクトース	40.75	-
ポリオキシエチレンオキシド(PEO WSR N-60 K)	10	10
ポリオキシエチレンオキシド(PEO WSR N-30 1K)	-	0.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5	
溶解 (パドル 50rpm, リン酸バッファー pH6.8)	溶解%	溶解%
0.25時間	20.42	18.74
0.5	29.18	25.73
1	41.92	37.5
2	58.58	51.47
4	77.61	69.93
6	88.11	81.6
8	92.52	88.11
12	95.48	91.67

30

40

50

【0109】

実施例6：

ヒドロキシプロピルメチルセルロースマトリックス、10MGの錠剤

本発明の実施例に従って用いられるヒドロキシプロピルメチルセルロースの型は、商標 METHOCCEL (Dow Chemical Co.) の下で市販されているヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはその等価物である。適当な METHOCCELS は、K グレード、例えば、METHOCCEL K15M Premium CR、METHOCCEL K100M Premium CR、METHOCCEL K100 Premium LV および METHOCCEL K4M Premium を含む。他の適当な METHOCCELS は、E、F および J グレードを含む。

10

【0110】

表7は、低粘度 Methocel KLV100 (ヒドロキシプロピル含量9%未満) および高粘度 Methocel K4M のヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を利用したマトリックス錠剤の例を記載している。アブリンドル・フマル酸塩およびポリマーを混合し、ステアリン酸マグネシウムを用いて潤滑化し、次いで、圧縮して錠剤化した。これらの錠剤は、1N HCl および pH 6.5 バッファー中にて持続放出型の溶解を示す。

【0111】

アブリンドル・フマル酸塩の錠剤の飲み込みを容易にし、かつ任意の食道刺激を避けるために、3重量%の Opadry II White をアブリンドル・フマル酸塩のコア錠剤上にコーティングした。

20

【0112】

アブリンドルの 10mg の即時放出型、10mg の中程度放出型および 10mg の遅効放出型 HPMC マトリックスコア錠剤を、即時放出型カプセル剤処方と共に、サルにおいて試験した。処方および溶解データを表7に示す。11/32 インチの標準的な concave の回転機を用いて錠剤を圧縮した。装置2 (パドル) を 50 rpm で用いて、初めの2時間、0.1N の HCl、および 0.05M のリン酸バッファー、pH 6.8、37 ± 0.5 °C を用いて、溶解を USP の指示に従って測定した。溶解媒体の容量は 900 mL だった。

【0113】

30

薬物動態パラメーターを表8に示す。これらのアブリンドルの中程度放出型および遅効放出型処方、サル研究におけるそれらのインビボでのパフォーマンスに従って、要件を達成した。即時放出型カプセル剤処方に対する3つの HPMC マトリックス錠剤処方の生物学的利用能は、遅効放出型、中程度放出型および即時放出型について、それぞれ 85.5、95.0 および 116.4 % であった。

【0114】

表7. アブリンドル 10.0MG の即時放出型、中程度放出型および遅効放出型 HPMC マトリックス錠剤の組成および溶解

【表 8】

組成	組成物10	組成物14	組成物15	組成物16
	遅効放出型錠剤	中程度放出型錠剤	即時放出型錠剤	即時放出型カプセル剤 (参照)
ア普林ドル遊離塩基 (フマル酸塩として付加)	4%*	4%*	4%*	2.65%**
Lactose Fast Flo	16.70%	20%	66.60%	0%
予めゼラチン化したデンプンLM	0%	0%	0%	58.86%
アビセルPH301	16.70%	20%	0%	37.99%
Methocel K4M Prem CR	29%	29%	29%	0%
Methocel K100LV Prem CR LH	33.20%	26.60%	0%	0%
ステアリン酸Mg	0.40%	0.40%	0.40%	0.50%
錠剤全重量 錠剤硬度 打錠機	250mg >20kp Carver プレス	250mg 10-13kp Colton	250mg 10-13kp Colton	275mg
溶解時間 (時間)	溶解%	溶解%	溶解%	溶解%
0.17	N/A	N/A	N/A	79.27
0.33	N/A	N/A	N/A	98.45
0.5	10.77	14.67	18.3	100.64
0.75	N/A	N/A	N/A	101.18
1	16.19	23.25	29.25	N/A
2	25.37	37.44	45.26	N/A
4	37.25	55.07	64.91	N/A
8	53.69	77.08	89.96	N/A
12	66.97	89.55	101.79	N/A

*ア普林ドル・フマル酸塩の純度に基づいて補正した量。ラクトースを用いて同様の補正を行う。

**ア普林ドル・フマル酸塩の純度に基づいて補正した量。予めゼラチン化したデンプンLMを用いて同様の補正を行う。

【0115】

表8：10mgのア普林ドルの持続放出型マトリックス錠剤についての、サルにおける

10

20

30

40

50

生物学的利用能パラメーター

【表 9】

組成物	種類	AUC(ng・h r/mL)	Cmax(ng/mL)	Tmax (時 間)	HVD(時間)	% 相対的生 物学的利用能
6	IRカプセル剤	1290	166.8	2.5	6.4	100
10	遅効放出	1219	62.17	4.0	20.6	85
15	即時放出	1242	99.07	2.3	15.1	116
14	中程度放出	1355	98.93	5.3	15.0	95

10

【0116】

実施例 7：

放出制御型マトリックス、5.0 MG、2.0 MG、0.5 MGおよび0.05 MGの錠剤

4つの異なる強度の5.0 mg、2.0 mg、0.5 mgおよび0.05 mgを、中程度放出型および遅効放出型処方それぞれについて開発した。インビボでの血漿特性は、表7に示した10 mgの中程度および遅効放出型処方のものと同様であることが望ましかった。

【0117】

20

錠剤の形状および全錠剤重量は、全ての4つの異なる強度および2つの異なる放出速度の錠剤について同じにした。これらの錠剤の強度の間には大きな違いがあり、それ故に、高度に水溶性のアプリンドル・フマル酸塩について、HPMCポリマーレベルの割合を変化させることのみにより4つの用量を処方することは困難である。これは、一般的に用いられる高度に水溶性の賦形剤を加えることにより水溶性活性薬剤の減少量を補填し、一方で、他の賦形剤を同じ割合に保つことにより達成される。アプリンドル・フマル酸塩の5.0 mg、2.0 mg、0.5 mgおよび0.05 mgの中程度および遅効放出型処方において、Lactose Fast Floを水溶性補填性賦形剤として選択した。Lactose Fast Floは高度に水溶性であり、かつ、良好な流動性および圧縮性を有する。それは、10.0 mgの中程度放出型処方中に用いられている。

30

【0118】

アプリンドル・フマル酸塩の5.0 mg、2.0 mg、0.5 mgおよび0.05 mgの中程度放出型および遅効放出型HPMCマトリックス錠剤は全てColtonプレス上で製造した。処方、150 rpmでの溶解結果に基づいて決定し、表9および10に示す。

【0119】

アプリンドル・フマル酸塩の5.0 mg、2.0 mg、0.5 mgおよび0.05 mgの中程度放出型ならびに5.0 mg、2.0 mg、0.5 mgおよび0.05 mgの遅効放出型HPMCマトリックス錠剤の溶解データも表9および10に記載する。

【0120】

40

表9. アプリンドル・フマル酸塩の5.0 mg、2.0 mg、0.5 mgおよび0.05 mgの中程度放出型HPMCマトリックス錠剤の組成ならびに150 rpmのパドルスピード、USP II法を用いてのpH 6.8バッファー中への溶解

【表 10】

組成	組成物 #17 5.0mg 中程度放出型	組成物 #18 2.0mg 中程度放出型	組成物 #19 0.5mg 中程度放出型	組成物 #20 0.05mg 中程度放出型
アプリンドル遊離塩基* (フマル酸塩として付加)	2.00%	0.80%	0.20%	0.02%
Lactose Fast Flo	22.00%	23.20%	23.80%	23.98%
アビセル PH 301	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%
Methocel K4M、Prem CR	29%	29.00%	29.00%	29.00%
Methocel K100LV, Prem CR LH	26.60%	26.60%	26.60%	26.60%
ステアリン酸Mg	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%
溶解時間 (時間)	溶解% パドルスピード 150r pm	溶解% パドルスピード 150r pm	溶解% パドルスピード 150r pm	溶解% パドルスピード 50r pm
0.5	10.26	17.55	19.8	8.03
1	16.4	18.28	23.19	13.83
2	31.78	31.81	36.7	20.56
4	51.32	51.72	54.43	33.17
8	75.07	73.66	79.03	50.59
12	89.95	91.25	94.51	

*アプリンドル・フマル酸塩の純度に基づいて補正した量。ラクトースを用いて同様の補正を行う。

【0121】

表10. アプリンドル・フマル酸塩の5.0mg、2.0mg、0.5mgおよび0.05mgの遅効放出型HPMCマトリックス錠剤の組成ならびに150rpmのパドルスピード、USP II法を用いてのpH6.8バッファー中への溶解

10

20

30

【表 1 1】

組成	組成物 #21 5.0mg 遅効放出型	組成物 #22 2.0mg 遅効放出型	組成物 #23 0.5mg 遅効放出型	組成物 #24 0.05mg 遅効放出型
アプリンドル遊離塩基*（フマル酸塩として付加）	2.00%	0.80%	0.20%	0.02%
Lactose Fast Flo	2.00%	3.20%	3.80%	3.98%
ProSolv HD 90	20.50%	20.50%	20.50%	20.50%
Methocel K4M、Prem CR	40%	40.00%	40.00%	40.00%
Methocel K100LV Prem CR LH	35.10%	35.10%	35.10%	35.10%
ステアリン酸Mg	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%
溶解時間 （時間）	溶解% パトリスビート* 150rpm 5.58	溶解% パトリスビート* 150rpm 4.5	溶解% パトリスビート* 150rpm 11.25	溶解% パトリスビート* 50rpm 7.22
0.5				
1	12.11	14.25	14.26	11.4
2	21.69	26.9	22.95	17.85
4	40.2	40.23	36.74	28.6
8	59.53	60.79	59.05	44.69
12	77.39	76.07	72.59	N/A

*アプリンドル・フマル酸塩の純度に基づいて補正した量。ラクトースを用いて同様の補正を行う。

【0122】

実施例 8：

HPMCマトリックス錠剤フィルムコーティング

アプリンドル・フマル酸塩のHPMCマトリックス錠剤の飲み込みを容易にするために、Opadryおよび腸溶コーティングを活性コア錠剤上に適用し、さらに、その生物学的利用能は同等であることが見出された（データは示さず）。

【0123】

実施例 9：

さらなる処方および方法

アプリンドルコア錠剤についてのさらなる処方を下記表に示す。

【0124】

表 1 1. アプリンドル・フマル酸塩の中程度放出型処方（コア錠剤）

【表 1 2】

組成 量 型	ア普林ドル 10.0mg 中程度放出型	ア普林ドル 5.0mg 中程度放出型	ア普林ドル 2.0mg 中程度放出型	ア普林ドル 0.5mg 中程度放出型	ア普林ドル 0.05mg 中程度放出型
ア普林ドル 遊離塩基*（フ マル酸塩として 付加）	4.00%	2.00%	0.80%	0.20%	0.02%
Lactose Fast Flo	20.00%	22.00%	23.20%	23.80%	23.98%
アビセル PH 301	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%
Methocel K4M, Prem CR	29.00%	29.00%	29.00%	29.00%	29.00%
Methocel K100 LV Prem CR LH	26.60%	26.60%	26.60%	26.60%	26.60%
ステアリン酸M g	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%
合計	100%	100%	100%	100%	100%
全錠剤重量	250mg	250mg	250mg	250mg	250mg

*効力72.8%のア普林ドル。実際量はア普林ドルの実際の効力に基づく。ラクトースを用いて同様の補正を行う。

【0125】

表12. ア普林ドル遅効放出型処方（コア錠剤）

10

20

30

【表 1 3】

組成 量 型	アプリンドル 10.0mg 遅効放出型	アプリンドル 5.0mg 遅効放出型	アプリンドル 2.0mg 遅効放出型	アプリンドル 0.5mg 遅効放出型	アプリンドル 0.05mg 遅効放出型
アプリンドル 遊離塩基*（フ マル酸塩とし て付加）	4.00%	2.00%	0.80%	0.20%	0.02%
Lactose Fast Flo	0.00%	2.00%	3.20%	3.80%	3.98%
ProSolv HD 9 0	20.50%	20.50%	20.50%	20.50%	20.50%
Methocel K4M, Prem CR	40.00%	40%	40.00%	40.00%	40.00%
Methocel K100 LV Prem CR LH	35.10%	35.10%	35.10%	35.10%	35.10%
ステアリン酸M g	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%
合計		100%	100%	100%	100%
全錠剤重量		250mg	250mg	250mg	250mg

*効力 72.8% のアプリンドル。実際量はアプリンドルの実際の効力に基づく。ProSolv HD 90 を用いて同様の補正を行う。

【0126】

中程度放出型コア錠剤の調製のための例示的方法：

中程度放出型コア錠剤の調製のための例示的方法の1つとして、以下の工程を行う：

【0127】

1. アプリンドル・フマル酸塩をスクリーニングしてバッグへ加える
Lactose fast flowの一部を用いてアプリンドル・フマル酸塩を保持する容器をリンスし、スクリーニングして工程1のバッグへ加える。
2. 1部のLactose fast flowをスクリーニングしてバッグおよびバッグ混合物へ加える。
3. 1部のLactose fast flowをスクリーニングしてバッグおよびバッグ混合物へ加える。
4. その混合物を適切な大きさのタンブル型混合機へ移す。
5. 2部のLactose fast flowを用いてバッグをリンスし、次いで、混合機へ加え、混合する。Lactose fast flowをスクリーニングして、その後、バッグへ加える。
6. 残りのLactose fast flowをスクリーニングして混合機に加え、次いで、混合する。
7. アビセル PH 301、Methocel K4M Premium CRおよびMethocel K100LV Premium CR LHをスクリーニングして混

合機へ加え、次いで、混合する。

8. ステアリン酸マグネシウムをスクリーニングして、次いで、ほぼ等量部の工程7からの混合物と一緒に混合し、混合機に加え、次いで、混合する。

9. 工程8からの最終的な混合物から目標重量250mgの錠剤に圧縮する。

【0128】

遅効放出型コア錠剤の調製のための例示的方法

コア錠剤調製のための例示的方法の1つとして、以下の工程を行う：

【0129】

1. アプリンドル・フマル酸塩をスクリーニングしてバックへ加える。

2. ProSolv HD 90の一部を用いてアプリンドル・フマル酸塩を保持する容器をリンスし、スクリーニングして工程1のバッグへ加える。

3. 1部のProSolv HD 90をスクリーニングしてバッグおよびバッグ混合物へ加える。

4. 1部のProSolv HD 90をスクリーニングしてバッグおよびバッグ混合物へ加える。

次いで、その混合物を適切な大きさのタンプル型混合機へ移す。

5. スクリーニングして予め選別したラクトース水和物を用いて工程4からのバッグをリンスし、次いで、混合機に加える。

6. 1部のProSolv HD 90を用いてバッグをリンスし、混合機へ加え、次いで、混合する。ProSolv HD 90をスクリーニングして、その後、バッグへ加える。

7. 残りのProSolv HD 90をスクリーニングして混合機に加え、次いで、混合する。

8. Methocel K4M Premium CRおよびMethocel K100LV Premium CR LHをスクリーニングして混合機に加え、次いで、混合する。

9. ステアリン酸マグネシウムをスクリーニングして、ほぼ等量部の工程8からの混合物と一緒に混合し、混合機に加え、次いで、混合する。

10. 工程9からの最終的な混合物から目標重量250mgの錠剤を圧縮する。

＊注意：用量が高い程、幾何学的希釈工程は小さい。

【0130】

幾つかの実施態様において、該方法は、乾式混合および直接圧縮である。さらなる方法において、スラッグイングおよびミルまたは回転圧縮およびミリングからなる乾式造粒方法が用いられ得、或いは、好ましくは、混合物の流動性を改善するための乾式造粒法が用いられ得る。さらなる実施態様において、湿式造粒方法も用いられ得る。しかしながら、活性化合物が湿気に対して感受的である可能性があり、かつ分解して不溶水和物を形成する可能性があるために、これは一般的には好ましくない。錠剤はコーティングされてもされなくてもよい。

【0131】

実施例10：

ヒト吸収および耐用性研究

アプリンドル・フマル酸塩の2つの放出制御型処方、遅効放出型(SR)処方および中程度放出型(MR)処方の複数回投与研究としてヒト臨床研究を行った。32対象が登録し、そして31対象が研究を完了した。対象を無作為に分け、2つの処方のうちの1つまたはプラシーボを投与した。12対象はアプリンドル・フマル酸塩SRを、12対象はアプリンドル・フマル酸塩MRを、および8対象はプラシーボを受けた。対象において1ないし12日にわたり0.05mgないし5.0mgへ漸増した。12ないし16日目に、対象を空腹にさせ、その後、試験物質(5.0mg用量、1日につき2回(BID))を投与した。16日目に、空腹条件下において、AM投与後から全24時間の薬物動態特性を得た。17ないし21日目に、試験物質投与(5.0mg用量、BID)30分前に、

10

20

30

40

50

対象は中脂肪食を摂取し、そして21日目に、全24時間の薬物動態特性を得た。

【0132】

満腹および空腹条件下におけるアプリンドル・フマル酸塩SR 5.0mg BIDおよびアプリンドル・フマル酸塩MR 5.0mg BIDの薬物動態特性ならびに別の研究の患者において同じ用量のアプリンドルIR (5.0mg) から得られた結果を表13に要約する。

【表14】

表13-ヒトにおけるアプリンドル・フマル酸塩の持続放出型マトリックス錠剤についての薬物動態パラメーター

処置		C_{max} (pg/mL)	t_{max} (時間)	$t_{1/2}$ (時間)	$AUC_{ss,0-12}$ (pg*h/mL)
アプリンドルSR 5.0mg BID					
空腹 (16日目)	平均±SD	9229±2468	2.1±0.9	7.1±3.3	67135±20634
	%CV	26.7%	43.9%	45.7%	30.7%
満腹 (21日目)	平均±SD	9267±2533	3.5±1.5	7.1±5.0	65586±19486
	%CV	27.3%	43.1%	45.7%	29.7%
アプリンドルMR 5.0mg BID					
空腹 (16日目)	平均±SD	8065±2218	1.8±0.8	5.9±2.0	53937±9447
	%CV	27.5%	46.1%	33.2%	17.5%
満腹 (21日目)	平均±SD	8653±2332	2.7±1.3	5.9±2.0	56587±13170
	%CV	27.0%	48.8%	34.4%	23.3%
アプリンドル・フマル酸塩IR 5.0mg BID					
患者、空腹 (25日目)	平均±SD	24267±6778	0.7±0.3	8.0±3.6	49552±26524
	%CV	27.9%	38.7%	44.7%	53.5%

10

20

30

【0133】

アプリンドルMRおよびアプリンドルSRの両方を投与した後に、即時放出型 (IR) についての0.7時間に対して、アプリンドルは、1.8ないし3.5時間にわたる平均 t_{max} を伴ってより緩慢に吸収された。

【0134】

空腹条件下で、MRおよびSRは、同様の濃度および薬物動態パラメーターを有し、SRが僅かに高い濃度を与える。SRについての平均 C_{max} は9229pg/mLであり、対して、MRについては8065pg/mLであった。SRについての AUC_{ss} は、MRについての AUC_{ss} より約25%高い。

40

【0135】

満腹条件下でも同様の結果が見出される (SR C_{max} 約9267pg/mLおよびMR C_{max} 約8653pg/mL)。全曝露は、MRよりもSRにおいて15%だけ高い。

【0136】

両放出制御型処方、5.0mgのアプリンドル・フマル酸塩IRよりも異なる薬物動態特性を与える。SRおよびMRの C_{max} は、IRの C_{max} の約3分の1であり、かつ、 t_{max} は1ないし2時間だけ延長されている。意外にも、全曝露 (AUC_{ss}) は

50

、2つの持続放出型処方についてより高く（SRにおいて約66,000 pg・h/mL、MRにおいて約55,000 pg・h/mL、対して、IRにおいて約49,500 pg・h/mL）、また、アプリンドルAUC_{ss}における変動はIR処方よりもMRおよびSR処方についてより低い。

【0137】

副作用特性は、SRおよびMR処方が即時放出型処方よりもはるかに良好な耐性を有することを示す。

【0138】

本明細書中に引用した刊行物を含め、全ての特許、特許出願および文献は、出典明示により、その全てが本明細書の一部となる。

10

【0139】

様々な変更および修飾が本発明の精神から逸脱することなく本発明の好ましい実施態様に対してなされてもよいことが、当業者には理解されよう。かかる全てのバリエーションは本発明の範囲内であることが意図される。文献、特許および特許出願を含め、本明細書中に引用した参考文献の各々は、出典明示により、その全てが本明細書の一部となる。本出願は、2003年10月29日出願の米国仮出願番号第60/515,315号の優先権を主張し、該文献も出典明示によりその全てが本明細書の一部となる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K	47/30	(2006.01)	A 6 1 K 47/30
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 エリック・ジョエル・ベンジャミン
アメリカ合衆国 2 7 2 8 2 ノースカロライナ州ジェイムズタウン、モリス・ファーム・ドライブ 3
2 1 1 番

(72)発明者 ウェンディ・アン・デューリン
アメリカ合衆国 1 0 9 8 7 ニューヨーク州タキシード、メープル・ブルック・ロード 1 8 5 番

(72)発明者 リン・ヤンニン
アメリカ合衆国 0 7 0 3 4 ニュージャージー州レイク・ハイアワサ、イロコイ・アベニュー 8 7 番

(72)発明者 カイ・チュアン
アメリカ合衆国 0 7 6 6 1 ニュージャージー州リバー・エッジ、サリー・レイン 1 0 8 番

合議体

審判長 村上 騎見高

審判官 岩下 直人

審判官 前田 佳与子

(56)参考文献 特開平 9-2 4 9 6 7 1 (J P, A)
特表平 1 1-5 0 9 5 3 9 (J P, A)
特開平 9-3 1 5 9 6 9 (J P, A)
特開平 2-3 6 0 8 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 31/00

A61K 9/00

A61K 47/00

A61P 25/00

A61P 43/00