

(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2004-529893  
(P2004-529893A)

(43) 公表日 平成16年9月30日(2004.9.30)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K 31/404

A61K 45/00

A61P 25/06

A61P 43/00

F 1

A61K 31/404

A61K 45/00

A61P 25/06

A61P 43/00 121

テーマコード(参考)

4C084

4C086

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 51 頁)

(21) 出願番号	特願2002-569239 (P2002-569239)	(71) 出願人	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー ヨーク・イースト・42ンド・ストリート ・235
(86) (22) 出願日	平成14年2月20日 (2002.2.20)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成15年8月18日 (2003.8.18)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(86) 國際出願番号	PCT/IB2002/000512	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開番号	W02002/070070	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 國際公開日	平成14年9月12日 (2002.9.12)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	0105131.7		
(32) 優先日	平成13年3月1日 (2001.3.1)		
(33) 優先権主張国	英国(GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善されたバイオアベイラビリティーを有する組成物

## (57) 【要約】

エレトリプタンのバイオアベイラビリティーは、エレトリプタンを p - 糖タンパク質 ( p - g p ) 阻害剤と同時投与することによって増加させることができる。該エレトリプタンおよび p - g p 阻害剤は、組成物中で一緒にまたは別個の成分として投与することができる。別個に投与される場合、それらはキットとしての態様に具体化することができる。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

薬剤として用いるための、p - g p 阻害剤と組み合わせたエレトリプタン。

**【請求項 2】**

片頭痛の処置のための、p - g p 阻害剤と組み合わせた薬剤の製造におけるエレトリプタンの使用。

**【請求項 3】**

p - g p 阻害剤を同時に受容する患者に投与するための、片頭痛の処置用薬剤の製造におけるエレトリプタンの使用。

**【請求項 4】**

前記p - g p 阻害剤が、p - g p 阻害剤としての他には薬学的に活性でない請求項2および請求項3に記載の使用。

**【請求項 5】**

前記p - g p 阻害剤が、p - g p 阻害剤としての他に薬学的にも活性である請求項2および請求項3に記載の使用。

**【請求項 6】**

前記薬剤が、AUCによって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも25%増加させる請求項2~5のいずれかに記載の使用。

**【請求項 7】**

前記薬剤が、AUCによって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも50%増加させる請求項2~5のいずれかに記載の使用。

**【請求項 8】**

前記薬剤が、AUCによって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して100%増加させる請求項2~5のいずれかに記載の使用。

**【請求項 9】**

前記薬剤が、C<sub>max</sub>によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも50%増加させる請求項2~5のいずれかに記載の使用。

**【請求項 10】**

前記薬剤が、C<sub>max</sub>によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも100%増加させる請求項2~5のいずれかに記載の使用。

**【請求項 11】**

前記薬剤が、C<sub>max</sub>によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも200%増加させる請求項2~5のいずれかに記載の使用。

**【請求項 12】**

前記增加が血清中で測定される請求項6~11のいずれかに記載の使用。

**【請求項 13】**

前記薬剤が、50%を超える、AUCによって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを与える請求項1~12のいずれかに記載の使用。

**【請求項 14】**

前記薬剤が、片頭痛軽癒開始速度を、p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも25%改善する請求項1または12に記載の使用。

**【請求項 15】**

エレトリプタン、p - g p 阻害剤および薬学的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 16】**

前記 p - g p 阻害剤が、 p - g p 阻害剤としての他には薬学的に活性でない請求項 15 に記載の組成物。

**【請求項 17】**

前記 p - g p 阻害剤が薬学的にも活性である請求項 15 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 18】**

AUC によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、 p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも 25 % 増加させる請求項 15 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 19】**

AUC によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、 p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも 50 % 増加させる請求項 15 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 20】**

AUC によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、 p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して 100 % 増加させる請求項 15 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 21】**

C<sub>m a x</sub> によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、 p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも 50 % 増加させる請求項 15 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 22】**

C<sub>m a x</sub> によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、 p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも 100 % 増加させる請求項 15 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 23】**

C<sub>m a x</sub> によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを、 p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも 200 % 増加させる請求項 15 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 24】**

前記增加が血清中で測定される請求項 18 ~ 23 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 25】**

AUC によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーが 50 % を超える、請求項 15 ~ 24 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 26】**

片頭痛軽癒開始速度を、 p - g p 阻害剤の不存在下の投薬に対して少なくとも 25 % 改善する請求項 15 ~ 23 に記載の組成物。

**【請求項 27】**

(1) 第一剤形中に、エレトリプタンおよび薬学的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤を含む治療的有効量の組成物；

(2) 第二剤形中に、 p - g p 阻害剤である化合物と、薬学的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤とを含む治療的有効量の組成物；および

(3) 該第一剤形および第二剤形を含有するための容器を含むキット。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

本発明は、エレトリプタン (eletriptan) の経口バイオアベイラビリティーを増加させる方法であって、エレトリプタンを p - 糖タンパク質 (p - g p ) 阻害剤と同時投与することを含む方法に関する。本発明は、更に、エレトリプタンおよび p - g p 阻害剤を含む組成物およびキットに関する。

10

20

30

40

50

## 【0002】

エレトリプタンは、血管 $5 - HT_{1B}$ 受容体および神経 $5 - HT_{1D}$ 受容体の強力且つ選択的なアゴニストである。エレトリプタンは、動物の頸動脈分布中の頭蓋内血管の選択的収縮を引き起こし、冠状動脈よりも頸動脈分布に選択的である。片頭痛の正確な原因および機構は理解されていないが、頭蓋血管（片頭痛の場合に拡張し且つ炎症を起こした状態になる）と周囲の感覺神経との関係がおそらく関与している。結果として生じた痛みは、拡張した血管と、三叉神経節に由来する神経線維との間の相互作用であると考えられる。したがって、経口投与される選択的血管収縮薬であるエレトリプタンは、片頭痛に好都合な療法である。

## 【0003】

20mg、40mgおよび80mgの用量を用いた臨床試験は、用量レベルの増加につれて、その効力が増加し且つ片頭痛発作を軽癒する時間が短縮することを示している。有効な血漿濃度に達する時間は、より高い用量で短縮するが、個々の患者による変動および環境因子のような他の因子も、エレトリプタンへの暴露の速度および程度に影響を与えることが知られている。

## 【0004】

*in vitro* 代謝データは、エレトリプタンが、シトクロムP450-3A4アイソザイム (CYP3A4) によって主に代謝されることを示している。したがって、この酵素系のケトコナゾールおよびエリスロマイシンによる強力な阻害は、エレトリプタンの全身性暴露を増加させ且つクリアランスを減少させる。本発明は、特に、ベラパミルのようなp-gp阻害剤の存在下における単回用量のエレトリプタンの安全性、耐容性および薬物動態を評価する研究の結果に基づいている。ベラパミルは、全身および冠状動脈両方の動脈拡張活性を有するカルシウムイオン流入阻害剤（「カルシウムチャンネル遮断薬」）であり、主に、狭心症および高血圧症の制御に用いられている。

## 【0005】

ベラパミルは、CYP3A4代謝性酵素の中程度の阻害剤であることが知られているが ( $K_i = 10 \mu M$ )、該酵素による代謝は、エレトリプタンについての全身性クリアランスの主要経路である。しかしながら、*in vitro* ヒト肝ミクロソーム研究では、エレトリプタン代謝へのベラパミルの作用が示されなかった ( $IC_{50} > 300 \mu M$ )。ベラパミルは、肝血流を変化させていることが知られているが、これは、エレトリプタンの薬物動態にも影響を与えるので、この研究では、肝血流も評価した。この研究は、エレトリプタンの薬物動態への中程度のCYP3A4阻害剤の影響について追加の臨床的情報を与えるよう<sup>20</sup>に且つ *in vitro* / *in vivo* 薬物相互作用の相関を調べるのに役立つように設計された。この研究は、エレトリプタンと他のCYP3A4阻害剤との間の薬物動態学的相互作用の可能性についての情報を与えるのに用いられた。

## 【0006】

したがって、薬物の経口バイオアベイラビリティーを増加させることによって、一層低用量で投与でき、そしてなお、一層高用量の効力の利点をより一貫して与えうるエレトリプタン製剤を得ることは好都合であると考えられる。特に有用な製剤は、より一貫した供給ゆえに、一層低用量を用い且つ薬物の相互作用および副作用を減少させて、迅速な開始および一貫した作用を与えうると考えられる。例えば、50%を超えて生体内で利用可能であるような製剤は、40mgで投与しても、60mgで投与された場合に現在利用可能な製剤と同様の全身性暴露を与えうると考えられる。

## 【0007】

若干の賦形剤および薬物は、別の薬物と同時投与された場合、その薬物の経口吸収を増加させる。このような賦形剤および薬物は、少なくとも一部分は、腸壁および肝での代謝の阻害によっておよび/または腸管壁および他の組織中で見出されるp-gp / MDR流出ポンプを阻害することによって、全身性暴露を増加させると考えられる。更なる説明として、多剤耐性 (MDR) タンパク質と称される一連の膜タンパク質は、腫瘍細胞中で多量に発現されるが、若干の抗発癌薬を腫瘍細胞から排出する（または「ポンプ送出する」）

10

20

30

40

50

ことができるということが周知である。化学療法に対して腫瘍が発する耐性の一部分は、薬物が細胞に影響を及ぼす機会を得る前に腫瘍細胞から薬物をポンプ送出するこれらタンパク質の作用のためであると考えられる。概して、薬物は、細胞原形質膜を通過して受動的に分配して細胞中に入り、そして M D R タンパク質によって細胞外へ能動的に輸送されると考えられる。M D R タンパク質は、P - 糖タンパク質 (p - gp) としても知られている。

## 【0008】

p - gp は、示されるように、腸管上皮のものを含めた多数のタイプの正常細胞中にも存在している。腸管上皮細胞 (IEC) は、腸管壁内表面となる分極した細胞であり、胃腸管と血液との間に障壁を与える。IEC の先端側は腸管内腔に面し、基底外側は門脈血液に面している。大部分の薬物は、受動的に吸収され、最初に、IEC 先端細胞膜を越え、IEC 内に入った後、基底外側細胞膜を越え、このようにして基底外側の細胞から出て、細胞外空間に入り、そして最終的に、門脈血流中に分配する。p - gp は、IEC の先端細胞膜上に位置し、ある種の薬物を IEC から腸管内腔に戻すようにポンプ送出する能力を有する。したがって、IEC の p - gp は、多数の薬物の吸収を妨害する。IEC 中の p - gp は、薬物代謝性酵素に薬物を提示する役割を有することもありうるが、それらの目的は、毒素の経口吸収を遅らせるまたは妨げることであると考えられている。p - gp 流出ポンプは、ATP 結合力セット (ABC : ATP-binding cassette) 膜輸送タンパク質のスーパーファミリーに属する。

## 【0009】

p - gp は、低い基質特異性を示し、多数の種類の分子を輸送する。この特異性は、十分には理解されておらず、現在のところ、ある特定の薬物が腸管 p - gp の基質であるかどうかについて薬物分子構造から予測する方法はない。したがって、概して、ある特定の薬物または化合物が、上で論じられた流出ポンプ作用を受けるかどうかについて予測するには不可能である。更に、特定の薬物が低い経口バイオアベイラビリティーを有する場合、概して、(1) その低いバイオアベイラビリティーが、全体的にまたは部分的に、上で論じられた流出ポンプによって引き起こされるのかどうかについて、または (2) その低いバイオアベイラビリティーを、p - gp 阻害剤の同時投与によって増加させることができのかどうかについて予測することは不可能である。当該技術分野において、エレトリプタンのバイオアベイラビリティー (log<sub>e</sub> P 0.5) の速度および程度を、全身性クリアランスにも影響を及ぼすことなく、別の試剤とエレトリプタンを同時投与することによって改善することができるかどうかについては知られていない。

## 【0010】

欧洲特許出願第 0742722 号は、特に、経口投与される疎水性医薬化合物、例えば、シクロスボリンのバイオアベイラビリティー (log<sub>e</sub> P 3.0) を増加させる方法であって、該化合物をシトクロム P 450 - 3A 酵素の阻害剤または p - gp に媒介される膜輸送の阻害剤を含むバイオエンハンサーと同時に経口投与することを含む方法を広く特許請求している。

## 【0011】

ここで、本発明者らは、驚くべきことに、p - gp 阻害剤と一緒にエレトリプタンを投与することが、全身性薬物クリアランスを変化させることなく、片頭痛軽減の開始速度を増加させるということを発見した。より高い且つより一貫したエレトリプタンのバイオアベイラビリティーは、いかなる薬物相互作用により生じる可能性のある影響も軽減すると考えられる。

## 【0012】

したがって、本発明は、エレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーの速度および程度を有意に改善する薬剤として用いるための、p - gp 阻害剤と組み合わせたエレトリプタンを提供する。

## 【0013】

本発明は、更に、片頭痛の処置のための、p - gp 阻害剤と組み合わせた薬剤の製造にお

10

20

30

40

50

けるエレトリプタンの使用、および p - g p 阻害剤を同時に受容する患者に投与するための片頭痛の処置用薬剤の製造におけるエレトリプタンの使用を提供する。

【 0 0 1 4 】

エレトリプタンおよび p - g p 阻害剤を含む医薬組成物、および各々の別個の組成物を含むキットも提供する。

エレトリプタンは、本発明において、その水和物を含めたその薬学的に許容しうる塩の形で用いることができる。このような形は全て、本発明の範囲内である。用いられるエレトリプタンは、好ましくは、例えば、欧州特許第 0 7 7 6 3 2 3 号に開示された臭化水素酸塩である。治療的量の用語での「エレトリプタン」の意味は、遊離塩基、すなわち、非塩、非水和分子のことである。

10

【 0 0 1 5 】

「 p - g p 阻害剤」という用語の使用は、当該技術分野において M D R タンパク質または p - g p 阻害剤として知られるタイプの化合物を包含すると理解されるであろう。これには、薬学的に活性な化合物と、 p - g p 阻害活性の他には治療的に不活性であるという意味で非医薬用と考えられる化合物の両方が含まれてよい。「 p - g p 阻害剤」という用語は、2種類以上の p - g p 阻害剤を、別個にまたは組成物中で一緒に、エレトリプタンと同時投与することができるることを意味すると理解されるであろう。本明細書の目的について、「 M D R タンパク質」および「 p - g p 阻害剤」という用語は互換性の意味を有し、 I E C および脳内皮細胞から薬物を駆逐するこれら細胞膜ポンプタンパク質全体を包含する。

20

【 0 0 1 6 】

更に、腸管壁中の流出ポンプタンパク質(複数のタンパク質でありうる)へのエレトリプタンの親和性は知られていないということ、およびそのような親和性は、概して、阻害剤であるおよび/またはそれら自体流出される他の薬物についても知られていないということは注目される。

【 0 0 1 7 】

エレトリプタンバイオアベイラビリティーを増大させる p - g p 阻害剤 / M D R タンパク質相互作用は、1種類以上の様々な機構によって作動しうる。すなわち、当該技術分野において周知のように、それは、競合阻害剤、非競合阻害剤、不競合阻害剤であってよいし、または混合機構によって作動してよい。このような阻害剤がエレトリプタン流出に影響を及ぼすことがあるかどうかについては、特に、(1)エレトリプタンのおよびこの阻害剤の、 p - g p / M D R への相対的親和性、(2)エレトリプタンおよびこの阻害剤が競合している場合、 in vivo ポンプにおけるこれら二つの濃度に影響を及ぼすであろうという理由で、これらのものの相対的な水溶性、(3) in vivo ポンプにおいて、そのポンプを有効に阻害する充分な濃度に達すべきであるという理由で、この阻害剤の絶対的水溶性、および(4)この阻害剤の用量に依存する。本発明の目的について、「 p - g p / M D R 阻害剤」は、エレトリプタンが口腔内または経口経路によって投与される場合、エレトリプタンの全身性暴露を改善する任意の化合物であり、これは、腸管上皮細胞の薬物流出タンパク質(複数のタンパク質でありうる)によって流出されるおよび/またはこれを阻害する。流出および/または阻害の証拠は、腸管上皮細胞についての細胞培養モデルにおけるエレトリプタン流出との競合試験、またはその阻害試験のような in vitro 試験で得ることができる。 C a c o - 2 細胞モデルは、このようなモデルの一つである。本発明により、この「 p - g p / M D R 阻害剤」の定義は、この p - g p / M D R 阻害剤が薬物である、すなわち、 p - g p 阻害剤としての他にも薬学的に活性であるか否かにかかわらず、いずれの p - g p / M D R 阻害剤にも当てはまる。

30

【 0 0 1 8 】

「投与」、「投与すること」、「投薬」および「投薬すること」の意味は、経口投与を意味する。

エレトリプタンおよび p - g p 阻害剤の組合せの「同時投与」は、これら二つの成分を、組成物としてまたは同じ単位剤形の一部分として一緒に投与することができるということ

40

50

を意味する。同時投与には、エレトリプタンおよびp-gp阻害剤を、別々にではあるが同じ治療計画の一部分として投与することも含まれる。これら二つの成分は、別々に投与される場合、必ずしも実質的に同時に投与される必要はないが、所望ならば、そのようにすることもできる。したがって、同時投与には、例えば、p-gp阻害剤とエレトリプタンとを、別個の投薬または剤形としてであるが同時に投与することも含まれる。同時投与には、異なった時点および任意の順番での別個の投与も含まれる。

#### 【0019】

本発明により、エレトリプタンは、(1)エレトリプタンの細胞内レベルを増加させることが目的である場合、特定のp-gp阻害剤の不存在下でそれが投与されるのと同じレベルで；または(2)p-gp阻害剤の不存在下でそれが投与される標準レベルよりも低いレベルで投与されてよい。2番目の場合のエレトリプタンの用量は、通常は、増加したバイオアベイラビリティーにしたがって比例して減少した標準用量であろう。例えば、増大していないエレトリプタン経口バイオアベイラビリティーが50%であり且つp-gp阻害剤の存在下におけるバイオアベイラビリティーが75%である場合、80mg用量は、 $80\text{mg} \times 50\% / 75\% = 53.3\text{mg}$ まで減少してよい。エレトリプタンは、これら二つの投薬量値の中間のレベルで投与されてもよい。

#### 【0020】

エレトリプタンは、現在、救急処置として20mg、40mgまたは80mgの単回用量で経口投与されている。p-gp阻害剤とは別個に投与される場合、例えば、最新版のPhysicians' Desk Referenceに記載のように、懸濁剤、錠剤、カプセル剤および単位用量パケット(packets)(当該技術分野において「サシェ剤(sachets)」と称される)を含めた、エレトリプタンのいずれの経口剤形を用いてもよい。

#### 【0021】

本発明により、エレトリプタンは、例えば、片頭痛発作を軽癒するようにベラパミルと一緒に単回用量として投与することができるが、片頭痛が24時間以内に再発する場合、2回目の用量を必要とすることがある。当業者は、他のエレトリプタン/p-gp阻害剤投与計画が可能であるということを理解するであろう。有用な投与計画は、エレトリプタンのバイオアベイラビリティーまたは脳内浸透または他の組織レベルを増加させるものである。

#### 【0022】

特に好ましい態様において、エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、同時に、すなわち、互いに15分以内に投与される。

経口バイオアベイラビリティーは、当該技術分野においてどちらも周知のパラメーターであるAUCまたは $C_{max}$ を測定することによって評価することができる。AUCは、横座標(X軸)に沿った時間に対して縦座標(Y軸)に沿った薬物の血清濃度または血漿濃度をプロットした曲線下面積(the Area Under the Curve)の測定値である。一般に、AUCの値は、患者試験集団の対象全てから得られる多数の値を代表し、したがって、試験集団全体を平均した平均値である。 $C_{max}$ は、試験対象の血清または血漿中で達せられる最大薬物濃度の略語である。

#### 【0023】

本発明の好ましい態様において、p-gp阻害剤は、AUCによって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを少なくとも25%だけ、すなわち、少なくとも62.5%の絶対バイオアベイラビリティーまで増加させるような量で、エレトリプタンと同時投与される。

#### 【0024】

より好ましい態様において、p-gp阻害剤は、AUCによって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを少なくとも50%だけ、すなわち、少なくとも75%の絶対バイオアベイラビリティーまで増加させるような量で同時投与される。

#### 【0025】

なお一層好ましい態様において、p-gp阻害剤は、AUCによって測定されるエレトリ

10

20

30

40

50

プタンの経口バイオアベイラビリティーを少なくとも 100 % だけ、すなわち、少なくとも 100 % の絶対バイオアベイラビリティーまで増加させるような量で同時投与される。

【0026】

本発明の別の好ましい態様において、p-gp 阻害剤は、C<sub>max</sub> によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを少なくとも 50 % 増加させるような量で、エレトリプタンと同時投与される。

【0027】

より好ましい態様において、p-gp 阻害剤は、C<sub>max</sub> によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを少なくとも 100 % 増加させるような量で同時投与される。

10

【0028】

なお一層好ましい態様において、p-gp 阻害剤は、C<sub>max</sub> によって測定されるエレトリプタンの経口バイオアベイラビリティーを少なくとも 200 % 増加させるような量で同時投与される。

【0029】

示されるように、p-gp 阻害剤は、一つの側面において、いずれの治療的作用も示さないことが知られているという意味で非医薬用である化合物および / または p-gp 阻害活性の他には治療的に不活性であると考えられる化合物を含めた多数の化合物より広く選択されてよい。別の側面において、p-gp 阻害剤は、それら自体薬物であって、1種類またはそれを超える既知の治療的機能に加えて、p-gp も阻害する化合物より選択されてよい。

20

【0030】

一般に、非医薬用および / または治療的に不活性であると考えられる p-gp 阻害剤の例には、表 I に挙げられるものが含まれる。これら阻害剤は、25 mg ~ 3 g、好ましくは、50 mg ~ 2 g、より好ましくは、50 mg ~ 1 g の用量で投与されてよい。

【0031】

【表 1】

表 I

エレトリプタンのバイオアベイラビリティーを増加させる賦形剤および非医薬剤

30

賦形剤／試剤
PPO-PEO ブロックコポリマー類 (Pluronics)
クレモフォル-EL (Cremophor-EL)
d-α-トコフェリルポリエチレングリコール-1000-スクシネート
ソルトール-HS-15 (Solutol-HS-15)
ポリソルベート-80
オレイン酸PEOエステル類
ステアリン酸PEOエステル類
トリトン-X100
ノニデトP-40 (Nonidet P-40)
安息香 (Benzoin gum)

40

本発明の好ましい態様において、非医薬用 p-gp 阻害剤は、ポリ (プロピレンオキシド) およびポリ (エチレンオキシド) のブロックコポリマーであるポリマーのクラスより選択される。これらブロックコポリマーの例は、Pluronic<sup>TM</sup> という登録商標で BASF より入手可能である。好ましいポリマーには、いずれも BASF Corp., Parsippany, NJ より入手可能な、Pluronic<sup>TM</sup> L 43、L 61、L 62、L 64、L 81、L 92、L 101、P 85、P 103、P 104 および P 123 が含まれる。これらの内、Pluronic<sup>TM</sup>

50

<sup>M</sup> L 6 1、L 6 2、L 6 4、L 8 1、L 9 2、P 8 5、P 1 0 3 および P 1 0 4 が、特に好適である。これらポリマーの組成は、B A S F Corp. より容易に入手することができる。

#### 【 0 0 3 2 】

別の好ましい態様において、非医薬用 p - g p 阻害剤は、非イオン界面活性剤のクラスより選択される界面活性剤である。例は、オレイン酸の P E O エステル類、好ましくは、P E O 含量が 2 0 ~ 3 0 P E O 単位 / 分子の範囲内であるものである。例には、ステアリン酸の P E O エステル類、好ましくは、1 0 ~ 3 5 P E O 単位 / 分子を含有するものも含まれる。有用な界面活性剤 p - g p 阻害剤には、ポリオキシエチレンエーテル類（例えば、Brij 系列）、パラ - t - オクチルフェノキシポリオキシエチレン類（例えば、Triton X 10 - 1 0 0 ）、ノニルフェノキシポリオキシエチレン類（例えば、Igepal C O 系列）、ポリオキシエチレンソルビタンエステル類（例えば、Tween 系列）、エトキシル化脂肪酸類（例えば、Myrj 系列）、ポリオキシエチレングリセリド類（例えば、Gelucire 4 4 / 1 4 のような Gelucire 系列）およびスクロース脂肪酸エステル類（例えば、Ryoto 糖エステル系列）が含まれる。

#### 【 0 0 3 3 】

特に好ましい非イオン界面活性剤 p - g p 阻害剤は、約 1 3 より大の親水親油バランス ( H L B ) 数値を有する。

p - g p 阻害の他に治療的機能を有する薬物である p - g p 阻害剤の例には、表 II に挙げられるものが含まれる。

#### 【 0 0 3 4 】

#### 【 表 2 】

表II

## エレトリプタンのバイオアベイラビリティーを増加させる薬物および薬物類似体

薬物／類似体	薬物／類似体
アミオダロン	アルドステロン
リドカイン	クロミフェン
セフォペラゾン	コルチゾール
セフトリアクソン	デキサメタゾン
エリスロマイシン	プレドニゾン
イトラコナゾール	プログステロン
クロロキン	タモキシフェン
エメチン	デシプラミン
キニジン	トラゾドン
ヒドロキシクロロキン	ジピリダモール
キナクリン	レセルビン
キニーネ	シクロスボリンA
ベプリジル	コルヒチン
ジルチアゼム	F K - 5 0 6
フェロジピン	クエルセチン
メタクロプラミド (Metaclopramide)	SDZ P S C - 8 3 3
ニフェジピン	SDZ 2 8 0 - 4 4 6
ニソルジピン (Nisoldipine)	テルフェナジン
ニトレンドジピン (Nitrendipine)	腫瘍壞死因子
チアパミル	ビタミンA
ベラパミル	エトボシド
アクチノマイシンD	R-ベラパミル
ダウノルビシン	ケトコナゾール
マイトマイシン-C	タモキシフェン
タキソール	R U - 4 8 6
トリメトレキサセ (Trimetrexate)	デバパミル (Devapamil)
ビンプラスチン	ガロパミル (Gallopamil)
ビンクリスチン	エモパミル (Emopamil)
インジナビル	L-エモパミル
ネルフィナビル (Nelfinavir)	R-エモパミル
サキナビル (Saquinavir)	L-ベラパミル
リトナビル (Ritonavir)	フェノチアジン類
ブピバカイン	

10

20

30

40

表IIに挙げた薬物は、例えば、最新版の Physicians' Desk Reference に与えられるように、それらの慣用的な投薬量で投与されてよい。

## 【0035】

本発明の好ましい態様において、薬学的に活性な p - g p 阻害剤は、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、キニジンまたはキニーネのような抗マラリア薬；ネルフィナビル (nelfinavir)、サキナビル、リトナビル (ritonavir) またはインジナビルのような抗 A I D S 薬；セフォペラゾンまたはセフトリアクソンのような抗生物質；イトラコナゾールのよ

50

うな抗真菌薬；シクロスボリンのような免疫抑制薬；またはベラパミルのようなカルシウムチャンネル遮断薬である。ベラパミルが、特に好適である。

【0036】

示されるように、本発明は、更に、エレトリプタンおよびp-gp阻害剤を含む医薬組成物を提供する。これら成分は、一緒に投与することができるが、概して、予定の投与経路および標準的な医薬慣例に関して選択される適当な医薬賦形剤、希釈剤または担体との混合物で投与されるであろう。

【0037】

例えば、エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、即時、遅延、修飾、持続、間断または制御放出の使用のために、経口で、口腔内または舌下に、着香剤または着色剤を含有してよい錠剤、カプセル剤、多粒状剤、ゲル剤、フィルム剤、小卵剤、エリキシル剤、液剤または懸濁剤の形で投与することができる。エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、急速分散性または急速溶解性の剤形として、または高エネルギー分散の形でまたはコーティング粒子として投与されてもよい。エレトリプタンおよびp-gp阻害剤の適当な製剤は、コーティングされていてよいしまたはされていなくてよい。

【0038】

このような固体医薬組成物、例えば、錠剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、グリシンおよびデンプン（好ましくは、トウモロコシ、バレイショまたはタピオカデンプン）のような賦形剤；ナトリウムデンプングリコラート、クロスカルメロースナトリウムおよび若干の錯ケイ酸塩のような崩壊剤；およびポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、スクロース、ゼラチンおよびアラビアゴムのような造粒結合剤を含有してよい。更に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリルおよびタルクのような滑沢剤が含まれていてよい。

【0039】

一般例

錠剤の製剤は、典型的には、約0.1mg～200mgのエレトリプタンおよび20mg～1000mgのp-gp阻害剤を含有しうるが、錠剤充填重量は、50mg～1000mgであってよい。20mg錠剤についての製剤の一例を、下に詳しく説明する。

【0040】

【表3】

<u>成分</u>	<u>%w/w</u>
エレトリプタン（遊離塩基または塩の形）	20.000
ベラパミル	120.00
ラクトース	64.125
デンプン	1.375
クロスカルメロースナトリウム	3.000
ステアリン酸マグネシウム	1.500

錠剤は、標準的な方法、例えば、直接打錠法または湿式または乾式造粒法によって製造される。錠剤コアは、適当なオーバーコートでコーティングされていてよい。

【0041】

類似のタイプの固体組成物は、ゼラチンカプセル剤またはHPMCカプセル中に充填して用いることができる。好ましい賦形剤には、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖ま

10

20

30

40

50

たは高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁剤および/またはエリキシル剤について、エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、種々の甘味剤または着香剤、着色剤または色素と、乳化剤および/または懸濁化剤と、および水、エタノール、プロピレングリコールおよびグリセリン、またはそれらの組合せのような希釀剤と混合されてよい。

【0042】

エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、非経口で、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、脳脊髄内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内または皮下に投与してもよいし、または注入または無針注射技術によって投与してよい。このような非経口投与について、それらは、他の物質、例えば、その溶液を血液と等張にさせる充分な塩類またはグルコースを含有してよい滅菌水溶液の形で最もよく用いられる。必要ならば、これら水溶液は、好ましくは、3~9のpHに適当に緩衝化されてよい。無菌条件下での適当な非経口製剤の製造は、当業者に周知の標準的な製薬技術によって容易に行われる。

10

【0043】

したがって、エレトリプタンおよびp-gp阻害剤の錠剤またはカプセル剤は、適宜、単回投与または一度に2回またはそれを超える投与用に、0.1mg~200mgのエレトリプタンを含有してよい。医師は、いずれの個々の患者に最も適当である実際の投薬量も決定できるであろうし、そしてそれは、具体的な患者の年齢、体重および応答で異なるであろう。上の投薬量は、平均的な場合を代表するものである。当然ながら、より高いまたはより低い投薬量範囲に価値がある個々の場合がありうるし、このような場合は本発明の範囲内である。当業者は、片頭痛発作のような若干の状態の処置において、エレトリプタンおよびp-gp阻害剤を、必要とされるようにおよび必要な場合、単回用量として摂取してよいということを理解するであろう。

20

【0044】

エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、鼻腔内にまたは吸入によって投与することもでき、好都合には、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーからの乾燥粉末吸入器またはエアゾルスプレー提示の形で、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA-134A<sup>TM</sup>)または1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン(HFA-227EA<sup>TM</sup>)のようなヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素、または他の適当なガスの使用を伴ってまたは伴うことなく供給される。加圧エアゾルの場合、その投薬量単位は、一定の計測量を供給するバルブを与えることによって決定することができる。加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーは、例えば、エタノールおよび噴射剤の混合物を溶媒として用いた活性化合物の溶液または懸濁液を含有してよく、これは、更に、滑沢剤、例えば、ソルビタントリオレアートを含有してよい。吸入器または吹入器で用いるためのカプセル剤およびカートリッジ(例えば、ゼラチンから製造される)は、エレトリプタン、p-gp阻害剤、およびラクトースまたはデンプンのような適当な粉末基剤の粉末配合物を含有するように製剤化することができる。

30

【0045】

或いは、エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、坐剤またはペッサリーの形で投与することができるし、またはそれらは、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤または散布剤の形で局所使用されてよい。エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、例えば、皮膚貼付剤の使用によって皮膚に投与されてよいしまたは経皮投与されてもよい。それらは、肺または直腸の経路によって投与されてもよい。

40

【0046】

エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、眼経路によって投与されてもよい。眼科使用について、それらは、等張のpH調整された滅菌食塩水中の超微粉懸濁液として、または好ましくは、等張のpH調整された滅菌食塩水中の溶液として、場合により、塩化ベンジルアルコニウムのような保存剤と組み合わせて製剤化されてよい。或いは、それらは、ワセリンのような軟膏剤中で製剤化されてよい。

50

## 【0047】

皮膚への局部使用について、エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、例えば、1種類またはそれを超える次のもの、すなわち、鉛油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化性ワックスおよび水との混合物中に懸濁したまたは溶解したエレトリプタンを含有する適当な軟膏剤として製剤化されてよい。或いは、それらは、例えば、1種類またはそれを超える次のもの、すなわち、鉛油、ソルビタンモノステアラート、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水の混合物中に懸濁したまたは溶解した適当なローション剤またはクリーム剤として製剤化されてよい。

10

## 【0048】

エレトリプタンおよびp-gp阻害剤は、シクロデキストリンと組み合わせて用いてもよい。シクロデキストリンは、薬物分子と一緒に包接錯体および非包接錯体を形成することが知られている。薬物-シクロデキストリン錯体の形成は、薬物分子の溶解性、溶解速度、バイオアベイラビリティーおよび/または安定性を変更しうる。薬物-シクロデキストリン錯体は、概して、大部分の剤形および投与経路に有用である。薬物との直接錯体形成に代わるものとして、シクロデキストリンは、補助添加剤として、例えば、担体、希釈剤または可溶化剤として用いることができる。-、-および-シクロデキストリンは、最も一般的に用いられ、適当な例は、国際特許出願WO-A-91/11172号、WO-A-94/02518号およびWO-A-98/55148号に記載されている。

20

## 【0049】

示されるように、本発明は、更に、別々に同時投与されてよいエレトリプタンおよびp-gp阻害剤の組合せでの処置に関し、したがって、本発明は、各々の別個の医薬組成物を含むキットも提供する。

## 【0050】

本発明によるキットは、

- (1) 第一剤形中に、エレトリプタンおよび薬学的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤を含む治療的有効量の組成物；
- (2) 第二剤形中に、p-gp阻害剤である化合物と、薬学的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤とを含む治療的有効量の組成物；および
- (3) この第一剤形および第二剤形を含有するための容器を含む。

30

## 【0051】

(1) および(2)の相対量は、別々に同時投与される場合、エレトリプタンのバイオアベイラビリティーを増加させるようにする。このキットは、分割ビンまたは分割ホイルパケットのような、別個の組成物を含有するための容器を含み、ここにおいて、各々の区画は、(1)または(2)を含む複数の剤形(例えば、錠剤)を含有する。或いは、活性成分含有剤形を別個にするよりもむしろ、キットは、各々の区画が別個の剤形をそれ自体含む投薬量全体を有する別個の区画を含有してよい。キットの典型的な例は、個々のプリスター各々が、医薬組成物(1)の1個(またはそれを超える)の錠剤またはカプセル剤および医薬組成物(2)の1個(またはそれを超える)の錠剤またはカプセル剤を含む2個(またはそれを超える)の錠剤またはカプセル剤を含有するプリスター・パックである。

40

## 【0052】

キットの形は、別個の成分を、好ましくは、異なった剤形(例えば、経口および非経口)で投与する場合、異なった投薬間隔で投与する場合、またはその組合せの個々の成分の力価検定が望まれる場合、特に好都合である。

## 【0053】

実施例

p-gp阻害剤としての化合物(薬物、非薬物またはその他)の効力は、例えば、Kim et al, J.Clin.Invest. 101, 289-294(1988)および実施例1に記載のタイプのCaco-

50

2細胞検定によって示し且つ概算することができる。Caco-2細胞は、当該技術分野において腸管上皮の妥当なモデルであると考えられる結腸癌細胞である。

【0054】

p-gp/MDRに媒介されるエレトリプタン流出を阻害する化合物の能力は、Caco-2細胞検定によって決定することができるが、改善されたエレトリプタンのバイオアベイラビリティーは、実施例2に記載されるタイプのヒト臨床研究によって最もよく示される。

【0055】

実施例1

ヒト腸管(Caco-2)細胞単層を越えるエレトリプタン輸送

Caco-2細胞単層を、透過性24ウェルフィルター支持体(1μmの細孔度)上で成長させ、15~28日目に用いた。エレトリプタンの透過性は、異なった濃度およびp-gp阻害剤の存在下において、先端~基底外側方向(吸収性)および基底外側~先端(分泌性)方向の両方で調べた。

【0056】

濃度の作用を調べる研究において、HBSS中の1μM、10μM、25μMおよび100μMエレトリプタン溶液を、ドナー室に加え、そしてハンクスの平衡塩類溶液(HBSS)をアクセプター室に加えた。先端室および基底外側室の容量は、それぞれ、0.25mlおよび1mlであった。これらウェルを、環状振とうしながら37℃で2時間インキュベートした。このインキュベーション時間後、試料を両室から取り出し、LC-MSによって分析した。透過性( $P_{app}$ )値は、文献(Artursson et al, 1990)に記載の標準式を用いて決定した。

【0057】

p-gp阻害剤として、ベラパミル、ケトコナゾールおよびエリスロマイシンが含まれた場合、それらは、ドナーおよびアクセプター両方の室に、それぞれ、100μM、50μMおよび100μMの濃度で加えた。これらについての研究では、10μM濃度のエレトリプタンを用いた。阻害剤不含の適当な対照も含めた。

【0058】

不透過性マーカー<sup>14</sup>Cマンニトールを全研究に含めて、単層が確実に無傷であるようにした。 $> 1 \times 10^{-6}$  cm/s  $P_{app}$ のマンニトール流を示した単層は、この研究から無視した。

【0059】

結果を次の表に与える。

【0060】

【表4】

エレトリプタン濃度(μM)	吸収性A→B $P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/s)	標準偏差	分泌性B→A $P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/s)	標準偏差
1	17.0	1	41.8	2.6
10	20.2	0.2	36.1	4.2
25	21.1	0.4	34.1	3
100	29.9	0.5	32.8	1.6

【0061】

【表5】

10

20

30

40

P-gp阻害剤	吸収性A→B $P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/s)	標準偏差	分泌性B→A $P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/s)	標準偏差
対照(阻害剤不含)	16.0	1.4	32.6	1.2
0.2 mMベラパミル	24.5	0.3	24.5	2.0
50 μMケトコナゾール	24.3	0.4	19.8	2.8

これらデータは、エレトリプタンがp-gp流出輸送体の基質であるということを示している。エレトリプタンは、低濃度において吸収流(先端～基底外側; A→B)より高い分泌流(基底外側～先端; B→A)を示し、これは、p-gpに媒介される流出と一致する。一層高い濃度では、p-gpの飽和によりより大きい吸収性 $P_{app}$ 値が見出される。

10

## 【0062】

結論: p-gp阻害剤の存在下におけるエレトリプタンの輸送は、吸収方向で有意に増加し且つ分泌方向で減少する。

## 実施例2

## エレトリプタンの薬物動態へのベラパミルの作用

これは、80mg単回経口用量のエレトリプタンの薬物動態、安全性および耐容性への持続放出ベラパミルの作用を研究するための、オーブンランダムの、プラシーボをコントロールとして用いた二期交差研究であった。

20

## 【0063】

18歳～45歳までの健康な男女で、男性は60～100kg、女性は50～80kgの体重の被験者に、120mgのベラパミルを1日目と2日目に1日2回、240mgに増加して3～6日目に1日2回、続いて、240mg用量を7日目の朝に与えた。80mg単回用量のエレトリプタンを、6日目の朝に投与した。プラシーボは、1日目と6日目に1日2回、7日目の朝に1回与えた。1日2回の用量は、12時間間隔で摂取させた。

## 【0064】

血漿エレトリプタン濃度は、6日目のエレトリプタン投与後48時間までに検定した。濃度は、特殊逆相高速液体クロマトグラフィー(hplc)により、0.5～250ng/mlの検量線範囲での紫外線検出で決定した。

30

## 【0065】

ベラパミル後のエレトリプタンについての $10g_e$ 変換されたAUCおよび $C_{max}$ および未変換の $T_{max}$ および $k_{el}$ を、プラシーボ後のエレトリプタンに対して比較した。真数処理平均と、AUCおよび $C_{max}$ について該当する真数のCIsとの比率も測定した。

## 【0066】

結論: 図1に示されるように、ベラパミルの存在下において、エレトリプタン平均AUCは2.7倍増加し、平均 $C_{max}$ は2.2倍増加した。ベラパミルの存在下において $T_{max}$ が減少したという証拠があった。平均終端排出速度定数( $k_{el}$ )は、ベラパミルの存在下においてごく僅か減少した。AUCおよび $C_{max}$ 両方の全変動係数は、ベラパミルの存在下または不存在下どちらにおいても、エレトリプタンの場合と類似していた。

40

## 【0067】

増加したAUCおよび $C_{max}$ に関して類似の結果が、ケトコナゾールおよびエリスロマイシンについて得られたが、どちらの場合も、 $k_{el}$ は有意に減少した。

## 実施例3

## エレトリプタンの薬物動態へのビタミンE-TPGSの作用

これは、エレトリプタンの吸収速度へのビタミンE-TGPSの作用を評価する交差研究であった。

## 【0068】

4匹の雄ビーグル犬に、絶食状態において、次を含む20ml水性製剤を経口投与した。

50

- (a) 0.2 mg / kg のエレトリプタン；  
 (b) 6.67 mg / kg のビタミン E - T G P S と共に製剤化された 0.2 mg / kg のエレトリプタン；  
 (c) 1.0 mg / kg のエレトリプタン；および  
 (d) 6.67 mg / kg のビタミン E - T G P S と共に製剤化された 1.0 mg / kg のエレトリプタン。

## 【0069】

血液試料 (2.5 ml) を、投薬後 0 時間、0.17 時間、0.33 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間および 24 時間に採取し、遠心分離した。得られた血漿試料は、エレトリプタンについて hplc によって電気化学検出で分析するまで深く冷凍した。エレトリプタンのピーク濃度は急速に達成されおよび高濃度であることが観察され、 $T_{max}$  値は 1.0 ~ 1.7 時間の範囲および  $C_{max}$  値は 7 ~ 15 ng / ml の範囲に認められた。10

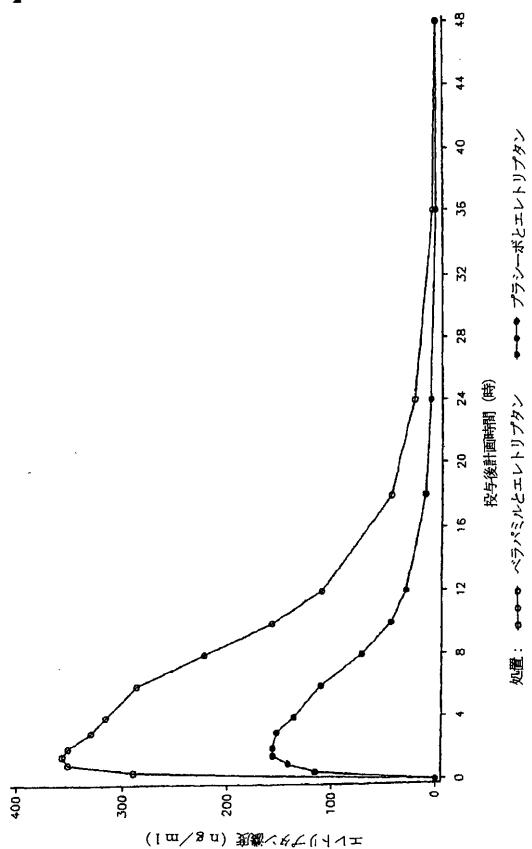
## 【図面の簡単な説明】

## 【0070】

【図 1】ベラパミル処置によるエレトリプタンの平均血症濃度への影響を示すグラフである。

## 【図 1】

処置によるエレトリプタンの平均血漿濃度



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
12 September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/070070 A2(51) International Patent Classification<sup>5</sup>: A61P 25/06.  
A61K 31/404 // (A61K 31/404; 31/275)Michael, John [GB/GB]; Pfizer Global Research and  
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ  
(GB).

(21) International Application Number: PCT/IB02/00512

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Limited, Rams-

(22) International Filing Date: 20 February 2002 (20.02.2002)

gate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,

(26) Publication Language: English

AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU,

(30) Priority Data:  
0105131.7 1 March 2001 (01.03.2001) GB

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

GM, IIR, IU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

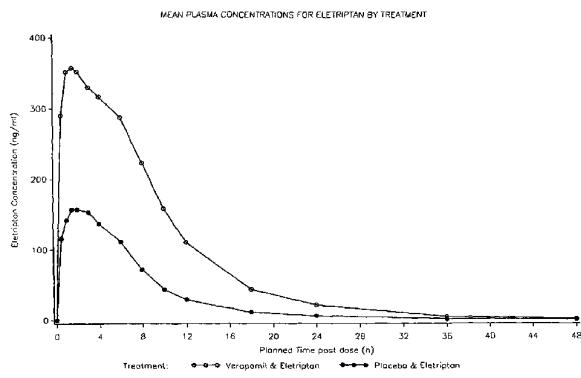
(71) Applicant (for all designated States except GB, US):  
PFIZER, INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,  
NY 10017 (US).LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,(72) Inventor; and  
(75) Inventor/Applicant (for US only): HUMPHREY,SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Lusitanian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BI, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent  
(BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOSITIONS HAVING IMPROVED BIOAVAILABILITY



WO 02/070070 A2



(57) Abstract: The bioavailability of eletriptan can be increased by co-administering eletriptan with a p-glycoprotein (p-gp) inhibitor. The eletriptan and p-gp inhibitor can be administered together in a composition or as separate components. If administered separately, they can be embodied as a kit.

---

**WO 02/070070 A2****Published:**

*without international search report and to be republished upon receipt of that report*

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

COMPOSITIONS  
HAVING IMPROVED BIOAVAILABILITY

The present invention relates to a method for increasing the oral bioavailability of eletriptan which comprises co-administering eletriptan with a p-glycoprotein (p-gp) inhibitor. The invention further relates to compositions and kits comprising eletriptan and a p-gp inhibitor.

Eletriptan is a potent and selective agonist for the vascular 5-HT<sub>1B</sub> and neuronal 5-HT<sub>1D</sub> receptors. Eletriptan causes selective constriction of intracranial vessels in the carotid distribution of animals, being more selective for the carotid distribution than for the coronary arteries. Although the precise cause and mechanism of migraine are not understood, a relationship between cranial blood vessels, which become dilated and inflamed in migraine, and the surrounding sensory nerves, is probably responsible. The resulting pain is thought to be an interaction between the distended blood vessels and the nerve fibres originating from the trigeminal ganglion. Eletriptan, a selective vasoconstrictor that is dosed orally, is therefore a convenient therapy for migraine.

20 Clinical trials using doses of 20, 40 and 80mg show that the efficacy is increased and the time to abort a migraine attack is reduced with increasing dose level. Time to achieve effective plasma concentrations is reduced at the higher dose, while other factors, such as individual subject variability and 25 environmental factors, are known to influence the rate and extent of exposure to eletriptan.

30 *In vitro* metabolism data indicate that eletriptan is predominantly metabolised by cytochrome P450-3A4 isozyme (CYP3A4). Therefore potent inhibition of this enzyme system by ketoconazole and erythromycin results in an increased systemic exposure and reduced clearance of eletriptan. The

present invention is based, *inter alia*, on the results of a study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose of eletriptan in the presence of a p-gp inhibitor, such as verapamil. Verapamil is a calcium ion influx inhibitor ('calcium channel blocker') having both systemic and coronary 5 arteriodilator activity which is mainly used for the control of angina pectoris and hypertension.

- Verapamil is known to be a moderate inhibitor of CYP3A4 metabolising enzyme ( $K_i = 10\mu M$ ), which is the primary route of systemic clearance for 10 eletriptan. However, *in vitro* human liver microsomal studies indicated no verapamil effect on eletriptan metabolism ( $IC_{50} > 300\mu M$ ). Verapamil is known to alter hepatic blood flow, which could also influence eletriptan pharmacokinetics, so hepatic blood flow was also evaluated in the study. The study was designed to provide additional clinical information on the 15 effect of a moderate CYP3A4 inhibitor on eletriptan pharmacokinetics and help define the *in vitro/in vivo* drug interaction correlation. The study was to be used to provide information on the potential for pharmacokinetic interactions between eletriptan and other CYP3A4 inhibitors.
- 20 Accordingly, it would be advantageous to have a formulation of eletriptan which increased the drug's oral bioavailability and thus could be dosed at lower doses and yet provide in a more consistent manner the efficacy benefits of a higher dose. An especially useful formulation could provide rapid onset and consistent action using a lower dose and reducing drug interactions and 25 side-effects because of more consistent delivery. For example, a formulation which is, say, 50% more bioavailable could be dosed at 40mg and provide the same systemic exposure as currently available formulations when dosed at 60mg.
- 30 Certain excipients and drugs, when co-dosed with another drug, increase the oral absorption of that drug. Such excipients and drugs are thought to

- increase systemic exposure, at least in part, by inhibition of metabolism in the gut wall and liver and/or by inhibiting the p-gp/MDR efflux pumps found in the intestinal wall and other tissues. By way of further explanation, it is well known that a series of membrane proteins called Multi-Drug Resistance (MDR) proteins, which are heavily expressed in tumour cells, are able to excrete (or 'pump') certain anticarcinogenic drugs out of tumour cells. A portion of the resistance which tumours develop toward chemotherapy is believed to be due to the action of these proteins, which pump drugs out of tumour cells before the drugs have an opportunity to affect the cell. In general, it is believed that the drug passively partitions across the cell plasma membrane to get into the cell and is actively transported out of the cell by MDR proteins. MDR proteins are also known as P-glycoproteins (p-gps).
- P-gps are also present in many types of normal cells, including, as indicated, those of the intestinal epithelium. Intestinal epithelial cells (IECs) are polarized cells which line the intestinal wall, providing a barrier between the gastrointestinal tract and the blood. The apical side of the IEC faces the intestinal lumen and the basolateral side faces the portal blood. Most drugs are absorbed passively, first crossing the IEC apical cell membrane and entering the IEC interior, then crossing the basolateral cell membrane, thus exiting the cell on the basolateral side, entering the extracellular space and ultimately partitioning into the portal bloodstream. P-gps are located on the apical cell membrane of the IEC and have the capacity to pump certain drugs out of the IEC back into the intestinal lumen. Thus IEC p-gps hinder the absorption of many drugs. The p-gps in IECs may also have a role in presenting drugs to the drug metabolising enzymes; it has been speculated that their purpose is to slow or prevent oral absorption of toxins. The p-gp efflux pump belongs to the superfamily of ATP-binding cassette (ABC) membrane transport proteins.

- P-gps exhibit low substrate specificity and transport many kinds of molecules. The specificity is not rigorously understood and there is presently no way of predicting from drug molecular structure whether a specific drug will be a substrate for intestinal p-gps. Thus it is generally not possible to predict whether a particular drug or compound will be subject to the efflux pumping action discussed above. Also, if a particular drug has low oral bioavailability, it is generally not possible to predict (1) whether the low bioavailability is caused, wholly or partially, by the efflux pumps discussed above, nor (2) whether the low bioavailability can be increased by co-administration of a p-gp inhibitor. It is unknown in the art whether the rate and extent of bioavailability of eletriptan ( $\log_{10}P 0.5$ ) can be improved by co-dosing eletriptan with another agent without also affecting systemic clearance.
- European Patent Application No. 0742722 broadly claims, *inter alia*, a method for increasing the bioavailability of an orally administered hydrophobic pharmaceutical compound, for example, cyclosporine ( $\log_{10}P 3.0$ ), which comprises orally administering said compound concurrently with a bioenhancer comprising an inhibitor of a cytochrome P450-3A enzyme or an inhibitor of p-gp-mediated membrane transport.

We have now surprisingly found that administering eletriptan with a p-gp inhibitor increases the rate of onset of migraine abortion without altering systemic drug clearance. The higher and more consistent bioavailability of eletriptan is also expected to attenuate the potential effects of any drug interactions.

Thus the invention provides eletriptan in combination with a p-gp inhibitor for use as a medicament by means of which the rate and extent of oral bioavailability of eletriptan are significantly improved.

The invention further provides for the use of eletriptan in the preparation of a medicament combined with a p-gp inhibitor for the treatment of migraine and for the use of eletriptan in the preparation of a medicament for the treatment of migraine for administration to patients concomitantly receiving a p-gp inhibitor.

5 Pharmaceutical compositions comprising eletriptan and a p-gp inhibitor and kits comprising separate compositions of each are also provided.

10 Eletriptan can be employed in this invention in the form of its pharmaceutically acceptable salts including hydrates thereof. All such forms are within the scope of the invention. The eletriptan employed is preferably the hydrobromide salt disclosed, for example, in European Patent No. 0776323. Reference to "eletriptan" in terms of therapeutic amounts is to the free base,

15 *i.e.* the non-salt, non-hydrated molecule.

Use of the term 'p-gp inhibitor' shall be understood to include the types of compounds which are known in the art as MDR proteins or p-gp inhibitors. These may include both pharmaceutically-active compounds and  
20 compounds considered non-pharmaceutical in the sense that, but for their p-gp inhibitory activity, they are therapeutically inactive. The term 'p-gp inhibitor' shall be understood to mean that more than one p-gp inhibitor, separately or together in a composition, can be co-administered with eletriptan. For the purposes of the present description, the terms 'MDR  
25 protein' and 'p-gp inhibitor' are interchangeable and include the totality of IEC and brain endothelial cell membrane pump proteins which expel drugs from these cells.

In addition, it is noted that the affinity of eletriptan for the efflux pump  
30 protein(s) in the intestinal wall is unknown and that such affinity is generally unknown for other drugs which are inhibitors and/or are effluxed themselves.

A p-gp inhibitor/MDR protein interaction which enhances eletriptan bioavailability may operate by one or more of a variety of mechanisms. That is, as is well known in the art, it may be a competitive inhibitor, a non-competitive inhibitor, an uncompetitive inhibitor, or operate by a mixed mechanism. Whether such an inhibitor can affect eletriptan efflux depends, *inter alia*, upon (1) the relative affinities of eletriptan and the inhibitor for p-gp/MDR, (2) the relative aqueous solubilities of eletriptan and the inhibitor, because this will affect the concentration of the two at the pump *in vivo* when they are in competition, (3) the absolute aqueous solubility of the inhibitor, 10 because it must achieve a sufficient concentration at the pump *in vivo* to effectively inhibit the pump, and (4) the dose of the inhibitor. For the purpose of this invention, a 'p-gp/MDR inhibitor' is any compound which improves the systemic exposure of eletriptan, when eletriptan is dosed by the buccal or oral route, and which is effluxed by and/or inhibits one or more of the drug efflux 15 proteins of the intestinal epithelial cells. Evidence of efflux and/or inhibition may be obtained in an *in vitro* test such as a test of competition with, or inhibition of, eletriptan efflux in a cell culture model for intestinal epithelial cells. The Caco-2 cell model is one such model. According to the invention, this definition of a 'p-gp/MDR inhibitor' applies to any p-gp/MDR inhibitor, 20 regardless of whether or not said p-gp/MDR inhibitor is a drug, that is, pharmaceutically active other than as a p-gp inhibitor.

Reference to "administration", "administering", "dosage" and "dosing" means oral administration.

25

"Co-administration" of a combination of eletriptan and a p-gp inhibitor means that the two components can be administered together as a composition or as part of the same unitary dosage form. Co-administration also includes administering eletriptan and a p-gp inhibitor separately, but as part of the 30 same therapeutic regimen. The two components, if administered separately, need not necessarily be administered at essentially the same time, although

they can be if so desired. Thus co-administration includes, for example, administering eletriptan plus a p-gp inhibitor as separate dosages or dosage forms, but at the same time. Co-administration also includes separate administration at different times and in any order.

5

According to the present invention, eletriptan may be dosed at (1) the same level at which it would be dosed in the absence of a particular p-gp inhibitor if the goal is to increase the intracellular level of eletriptan; or (2) at a decreased level relative to the normal level at which it would be dosed in the 10 absence of the p-gp inhibitor. The dose of eletriptan in the second case will usually be the normal dose proportionately decreased according to the increased bioavailability. For example, if the non-enhanced oral bioavailability of eletriptan is 50% and bioavailability in the presence of a p-gp inhibitor is 75%, then an 80mg dose may be decreased to  $80\text{mg} \times 50/75$  15 = 53.3mg. The eletriptan may also be administered at an intermediate level between the two dosage values.

Eletriptan is presently administered orally as an acute treatment in a single dose of 20, 40, or 80mg. When administered separately from a p-gp 20 inhibitor, any oral dosage form of eletriptan, including suspensions, tablets, capsules and unit dose packets (referred to in the art as "sachets") may be employed, for example, as described in the latest *Physicians' Desk Reference*.

25 According to the present invention, eletriptan may, for example, be administered as a single dose with verapamil to abort a migraine attack; a second dose may be required if the migraine recurs within 24 hours. Those skilled in the art will appreciate that other eletriptan/p-gp inhibitor dose regimens are possible. Useful dose regimens are those which increase the 30 bioavailability or brain penetration or other tissue levels of eletriptan.

In a particularly preferred embodiment, eletriptan and a p-gp inhibitor are dosed at the same time, *i.e.* within 15 minutes of each other.

Oral bioavailability can be assessed by measuring AUC or  $C_{max}$ , both parameters well known in the art. AUC is a determination of the Area Under the Curve plotting the serum or plasma concentration of drug along the ordinate (Y-axis) against time along the abscissa (X-axis). Generally, the values for AUC represent a number of values taken from all the subjects in a patient test population and are therefore mean values averaged over the entire test population.  $C_{max}$  is an abbreviation for the maximum drug concentration achieved in the serum or plasma of the test subject.

In a preferred embodiment of the invention, a p-gp inhibitor is co-administered with eletriptan in such an amount that the oral bioavailability of the eletriptan, as measured by AUC, is increased by at least 25%, that is, to an absolute bioavailability of at least 62.5%.

In a more preferred embodiment, a p-gp inhibitor is co-administered in such an amount that the oral bioavailability of the eletriptan, as measured by AUC, is increased by at least 50%, that is, to an absolute bioavailability of at least 75%.

In a still more preferred embodiment, a p-gp inhibitor is co-administered in such an amount that the oral bioavailability of the eletriptan, as measured by AUC, is increased by at least 100%, that is, to an absolute bioavailability of 100%.

In another preferred embodiment of the invention, a p-gp inhibitor is co-administered with eletriptan in such an amount that the oral bioavailability of the eletriptan, as measured by  $C_{max}$ , is increased by at least 50%.

In a more preferred embodiment, a p-gp inhibitor is co-administered in such an amount that the oral bioavailability of the eletriptan, as measured by  $C_{max}$ , is increased by at least 100%.

- 5 In a still more preferred embodiment, a p-gp inhibitor is co-administered in such an amount that the oral bioavailability of the eletriptan, as measured by  $C_{max}$ , is increased by at least 200%.

As indicated, the p-gp inhibitor may, in one aspect, be widely chosen from  
10 numerous compounds, including compounds which are non-pharmaceutical in the sense that they are not known to exhibit any therapeutic effect and/or which, but for their p-gp inhibitory activity, would be considered therapeutically inactive. In another aspect, the p-gp inhibitor may be selected from compounds which are themselves drugs and which, in addition to their known  
15 therapeutic function(s), also inhibit p-gp.

Examples of p-gp inhibitors which are generally considered to be non-pharmaceutical and/or therapeutically inactive include those listed in Table I. These inhibitors may be dosed at doses of 25mg to 3g, preferably 50 mg to  
20 2g, more preferably 50mg to 1g.

TABLE I

25 Excipients and Non-pharmacological Agents which Increase the Bioavailability of Eletriptan

Excipient/Agent
PPO-PEO Block copolymers (Pluronics)
Cremophor-EL
<i>d</i> -alpha-tocopheryl-polyethyleneglycol-1000-succinate

Solutol-HS-15
Polysorbate-80
Oleic acid PEO esters
Stearic acid PEO esters
Triton-X100
Nonidet P-40
Benzoin gum

In a preferred embodiment of the invention, the non-pharmaceutical p-gp inhibitor is selected from the class of polymers which are block copolymers of poly(propylene oxide) and poly(ethylene oxide). Examples of these block copolymers are available under the registered trademark Pluronic<sup>TM</sup> from BASF. Preferred polymers include Pluronic<sup>TM</sup> L43, L61, L62, L64, L81, L92, L101, P85, P103, P104 and P123, all available from BASF Corp., Parsippany, NJ. Of these, Pluronic<sup>TM</sup> L61, L62, L64, L81, L92, P85, P103 and P104 are particularly preferred. The compositions of these polymers can readily be obtained from BASF Corp.

In another preferred embodiment, the non-pharmaceutical p-gp inhibitor is a surfactant selected from the class of non-ionic surfactants. Examples are the PEO esters of oleic acid, preferably those wherein the PEO content is in the range 20-30 PEO units per molecule. Examples also include PEO esters of stearic acid, preferably those containing 10-35 PEO units per molecule. Useful surfactant p-gp inhibitors include polyoxyethylene ethers (e.g. Brij series), para-t-octylphenoxypolyoxyethylenes (e.g. Triton X-100), nonylphenoxypolyoxyethylenes (e.g. Igepal CO series), polyoxyethylene sorbitan esters (e.g. Tween series), ethoxylated fatty acids (e.g. Myrij series), polyoxyethyleneglycerides (e.g. Gelucire series, such as Gelucire 44/14) and sucrose fatty acid esters (e.g. Ryoto sugar ester series).

Particularly preferred non-ionic surfactant p-gp inhibitors have a hydrophile-lipophile balance (HLB) number greater than about 13.

Examples of p-gp inhibitors which are drugs having a therapeutic function other than p-gp inhibition include those listed in Table II:

TABLE II

Drugs and Drug Analogues which Increase the Bioavailability of Eletriptan

10

Drug/Analogue	Drug/Analogue
Amiodarone	Aldosterone
Lidocaine	Clomiphene
Cefoperazone	Cortisol
Ceftriaxone	Dexamethasone
Erythromycin	Prednisone
Itraconazole	Progesterone
Chloroquine	Tamoxifen
Emetine	Desipramine
Quinidine	Trazodone
Hydroxychloroquine	Dipyridamole
Quinacrine	Reserpine
Quinine	Cyclosporin A
Bepридil	Colchicine
Diltiazem	FK-506
Felodipine	Quercetin
Metaclopramide	SDZ PSC-833
Nifedipine	SDZ 280-446
Nisoldipine	Terfenadine
Nitrendipine	Tumor Necrosis Factor

Tiapamil	Vitamin A
Verapamil	Etoposide
Actinomycin D	R-Verapamil
Daunorubicin	Ketoconazole
Mitomycin-C	Tamoxifen
Taxol	RU-486
Trimetrexate	Devapamil
Vinblastine	Gallopamil
Vincristine	Emopamil
Indinavir	L-Emopamil
Nelfinavir	R-Emopamil
Saquinavir	L-Verapamil
Ritonavir	Phenothiazines
Bupivacaine	

The drugs listed in Table II may be administered in their conventional dosage amounts, for example, as given in the latest *Physicians' Desk Reference*.

- 5 In a preferred embodiment of the invention, the pharmaceutically-active p-gp inhibitor is an antimalarial drug such as chloroquine, hydroxychloroquine, quinidine, or quinine; an anti-AIDS drug such as nelfinavir, saquinavir, ritonavir, or indinavir; an antibiotic such as cefoperazone or ceftriaxone; an antifungal such as itraconazole; an immunosuppressant such as cyclosporine;
- 10 or a calcium channel blocker such as verapamil. Verapamil is especially preferred.

As indicated, the invention further provides pharmaceutical compositions comprising eletriptan and a p-gp inhibitor. The components can be  
15 administered together, but will generally be administered in admixture with a

suitable pharmaceutical excipient, diluent, or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, eletriptan and a p-gp inhibitor can be administered orally, 5 buccally, or sublingually in the form of tablets, capsules, multi-particulates, gels, films, ovules, elixirs, solutions, or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, pulsed- or controlled-release applications. Eletriptan and a p-gp inhibitor may also be administered as fast-dispersing or fast-dissolving dosage forms or in 10 the form of a high energy dispersion or as coated particles. Suitable formulations of eletriptan and a p-gp inhibitor may be coated or uncoated.

Such solid pharmaceutical compositions, for example, tablets, may contain 15 excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine and starch (preferably corn, potato, or tapioca starch), disintegrants such as sodium starch glycollate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, 20 lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

General Example

25 A formulation of the tablet could typically contain between about 0.1mg and 200mg of eletriptan and from 20mg to 1000mg of a p-gp inhibitor, whilst tablet fill weights may range from 50mg to 1000mg. An example of a formulation for a 20mg tablet is illustrated below:

30	<u>Ingredient</u>	<u>% w/w</u>
	Eletriptan (free base or salt form)	20.000

	Verapamil	120.00
	Lactose	64.125
	Starch	1.375
	Croscarmellose sodium	3.000
5	Magnesium stearate	1.500

The tablets are manufactured by a standard process, for example, direct compression or a wet or dry granulation process. The tablet cores may be coated with appropriate overcoats.

10 Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin or HPMC capsules. Preferred excipients include lactose, starch, a cellulose, milk sugar, or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, eletriptan and a p-gp inhibitor may be combined  
15 with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, or combinations thereof.

20 Eletriptan and a p-gp inhibitor may also be administered parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intramuscularly, or subcutaneously, or they may be administered by infusion or needleless injection techniques. For such parenteral administration, they are best used in  
25 the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. If necessary, the aqueous solutions may be suitably buffered, preferably to a pH of from 3 to 9. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

Thus tablets or capsules of eletriptan and a p-gp inhibitor may contain from 0.1mg to 200mg of eletriptan for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and 5 response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of the invention. The skilled person will appreciate that, in the treatment of certain conditions such as a migraine attack, eletriptan and a p-gp inhibitor may be 10 taken as a single dose as and when needed.

Eletriptan and a p-gp inhibitor can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, 15 atomiser, or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A<sup>TM</sup>) or 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA<sup>TM</sup>), carbon dioxide, or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be 20 determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray, atomiser, or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) 25 for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of eletriptan, a p-gp inhibitor and a suitable powder base such as lactose or starch.

Alternatively, eletriptan and a p-gp inhibitor can be administered in the form of 30 a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment, or dusting powder. Eletriptan and

a p-gp inhibitor may also be administered dermally or transdermally, for example, by means of a skin patch. They may also be administered by the pulmonary or rectal routes.

- 5    Eletriptan and a p-gp inhibitor may also be administered by the ocular route. For ophthalmic use, they may be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH-adjusted, sterile saline or, preferably, as solutions in isotonic, pH-adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment
- 10   such as petrolatum.

For topical application to the skin, eletriptan and a p-gp inhibitor may be formulated as a suitable ointment containing eletriptan suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they may be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octylidodecanol, benzyl alcohol and water.

Eletriptan and a p-gp inhibitor may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex 25 may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability properties of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent, or solubiliser. Alpha-, beta- and 30 gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are

described in International Patent Application Nos. WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

As indicated, the present invention also relates to treatment with a 5 combination of eletriptan and a p-gp inhibitor which may be co-administered separately; the invention therefore also provides a kit comprising separate pharmaceutical compositions of each.

A kit according to the invention comprises

- 10 (1) a therapeutically effective amount of a composition comprising eletriptan and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient in a first dosage form;
- 15 (2) a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound which is a p-gp inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient in a second dosage form; and
- (3) a container for containing said first and second dosage forms.

The relative amounts of (1) and (2) are such that, when co-administered separately, the bioavailability of eletriptan is increased. The kit comprises a 20 container for containing the separate compositions, such as a divided bottle or a divided foil packet, wherein each compartment contains a plurality of dosage forms (e.g. tablets) comprising (1) or (2). Alternatively, rather than separating the active ingredient-containing dosage forms, the kit may contain separate compartments each of which contains a whole dosage 25 itself comprising separate dosage forms. A typical example of a kit is a blister pack wherein each individual blister contains two (or more) tablets or capsules comprising one (or more) tablet(s) or capsule(s) of pharmaceutical composition (1) and one (or more) tablet(s) or capsule(s) of pharmaceutical composition (2).

The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g. oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desirable.

5

#### EXAMPLES

The efficacy of a compound (drug, non-drug, or otherwise) as a p-gp inhibitor can be shown and approximated by a Caco-2 cell assay of the type described, 10 for example, in Kim *et al*, J. Clin. Invest. 101, 289-294 (1998), and in Example 1. Caco-2 cells are colon carcinoma cells which are considered in the art to be a reasonable model for the intestinal epithelium.

While the ability of a compound to inhibit p-gp/MDR-mediated eletriptan efflux 15 may be determined by the Caco-2 cell assay, improved eletriptan bioavailability is best shown by human clinical studies of the type described in Example 2.

#### EXAMPLE 1

20

##### Eletriptan Transport Across Human Intestinal (Caco-2) Cell Monolayers

Caco-2 cell monolayers were grown on permeable 24 well filter supports (1 $\mu$ m poresize) and used at Day 15-28. The permeability of eletriptan was examined 25 in both the apical and basolateral direction (absorptive) and basolateral to apical (secretory) direction at different concentrations and in the presence of p-gp inhibitors.

In studies examining the effect of concentration, 1, 10, 25 and 100 $\mu$ M 30 solutions of eletriptan in HBSS were added to the donor chamber and Hank's balanced salt solution (HBSS) was added to the acceptor chamber. The volume of the apical and basolateral chambers were 0.25ml and 1ml

respectively. The wells were incubated for 2 hours at 37°C with orbital shaking. After the incubation period, samples were removed from both chambers and analysed by LC-MS. Permeability ( $P_{app}$ ) values were determined using standard equations described in the literature (Artursson *et al*, 1990).

Where the p-gp inhibitors verapamil, ketoconazole and erythromycin were included, they were added to both the donor and acceptor chambers at concentrations of 100, 50 and 100 $\mu$ M respectively. In these studies, a 10 concentration of 10 $\mu$ M eletriptan was used. Appropriate controls containing no inhibitor were included.

An impermeable marker,  $^{14}$ C mannitol, was included in all studies to ensure the monolayers were intact. Monolayers exhibiting mannitol flux of  $>1 \times 10^{-6}$  15 cm/sec  $P_{app}$  were disregarded from the study.

The results are given in the following tables:

Concentration of eletriptan ( $\mu$ M)	Absorptive $P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/s)	Std. Dev.	Secretory $P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/s)	Std. Dev.
1	17.0	1	41.8	2.6
10	20.2	0.2	36.1	4.2
25	21.1	0.4	34.1	3
100	29.9	0.5	32.8	1.6

P-gp inhibitor	Absorptive A $\rightarrow$ B $P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/s)	Std. Dev.	Secretory B $\rightarrow$ A $P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/s)	Std. Dev.
Control (no inhibitor)	16.0	1.4	32.6	1.2
0.2mM Verapamil	24.5	0.3	24.5	2.0
50 $\mu$ M ketoconazole	24.3	0.4	19.8	2.8

These data demonstrate that eletriptan is a substrate for the p-gp efflux transporter. Eletriptan exhibits a higher secretory flux (basolateral-to-apical; B  $\rightarrow$  A) than absorptive flux (apical-to-basolateral; A  $\rightarrow$  B) at low concentrations which is consistent with p-gp-mediated efflux. Larger absorptive  $P_{app}$  values are found at higher concentrations due to saturation of the p-gp.

Conclusion: Transport of eletriptan in the presence of p-gp inhibitors is significantly increased in the absorptive direction and decreased in the secretory direction.

#### EXAMPLE 2

15            Effect of Verapamil on the Pharmacokinetics of Eletriptan

This was an open randomized, placebo-controlled, two-period crossover study to investigate the effects of sustained-release verapamil on the pharmacokinetics, safety and toleration of a single 80mg oral dose of eletriptan.

Healthy male and female subjects aged 18 to 45 years inclusive with weight 60-100kg for males and 50-80kg for females received 120mg verapamil twice daily on Days 1 and 2 rising to 240mg twice daily on Days 3 to 6, followed by a 240mg dose on the morning of Day 7. A single 80mg dose of eletriptan was 5 administered on the morning of Day 6. Placebo was given twice daily on Days 1 and 6 and once on the morning of day 7. Twice daily doses were taken 12 hours apart.

Plasma eletriptan concentrations were assayed up to 48 hours post-eletriptan 10 on Day 6. Concentrations were determined by specific reversed phase high performance liquid chromatography (hplc) with ultraviolet detection with a calibration range of 0.5 to 250ng/ml.

Log<sub>e</sub>-transformed AUC and C<sub>max</sub> and untransformed T<sub>max</sub> and k<sub>el</sub> for eletriptan 15 following verapamil were compared against eletriptan following placebo. The ratios between anti-logged treatment means and the corresponding anti-logged CIs for AUC and C<sub>max</sub> were also measured.

Conclusions: As shown in Figure 1, eletriptan mean AUC increased 2.7-fold 20 and mean C<sub>max</sub> increased 2.2-fold in the presence of verapamil. There was evidence that the T<sub>max</sub> was reduced in the presence of verapamil. The mean terminal elimination rate constant (k<sub>el</sub>) was reduced very slightly in the presence of verapamil. The overall coefficients of variation for both AUC and C<sub>max</sub> were similar for eletriptan either in the presence or absence of verapamil.

25 Similar results in respect of increased AUC and C<sub>max</sub> were obtained with ketoconazole and erythromycin, but in both cases k<sub>el</sub> was significantly reduced.

EXAMPLE 3Effect of Vitamin E-TPGS on the Pharmacokinetics of Eletriptan

- 5 This was a crossover study to assess the effects of Vitamin E-TGPS on the rate of absorption of eletriptan.

Four male beagle dogs were orally dosed in the fasted state with a 20ml aqueous formulation comprising

- 10 (a) 0.2mg/kg eletriptan;  
(b) 0.2mg/kg eletriptan coformulated with 6.67mg/kg of Vitamin E-TGPS;  
(c) 1.0mg/kg eletriptan; and  
(d) 1.0mg/kg eletriptan coformulated with 6.67mg/kg of Vitamin E-TGPS.
- 15 Blood samples (2.5ml) were collected at 0, 0.17, 0.33, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after dosing and centrifuged. The resulting plasma samples were deep frozen until analysed for eletriptan by hplc with electrochemical detection. Rapid attainment and high peak concentrations of eletriptan were observed with  $T_{max}$  values in the range 1.0 and 1.7 hours and  $C_{max}$  values in
- 20 the range 7 to 15ng/ml.

## CLAIMS

1. Eletriptan in combination with a p-gp inhibitor for use as a medicament.
- 5 2. The use of eletriptan in the preparation of a medicament combined with a p-gp inhibitor for the treatment of migraine.
- 10 3. The use of eletriptan in the preparation of a medicament for the treatment of migraine for administration to patients concomitantly receiving a p-gp inhibitor.
- 15 4. Use according to Claims 2 and 3 wherein said p-gp inhibitor is not otherwise pharmaceutically active.
- 20 5. Use according to Claims 2 and 3 wherein said p-gp inhibitor is pharmaceutically active other than as a p-gp inhibitor.
- 25 6. Use according to any of Claims 2 to 5 wherein said medicament provides an increase in oral bioavailability of eletriptan, as measured by AUC, of at least 25% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
7. Use according to any of Claims 2 to 5 wherein said medicament provides an increase in oral bioavailability of eletriptan, as measured by AUC, of at least 50% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
- 25 8. Use according to any of Claims 2 to 5 wherein said medicament provides an increase in oral bioavailability of eletriptan, as measured by AUC, of 100% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.

9. Use according to any of Claims 2 to 5 wherein said medicament provides an increase in oral bioavailability of eletriptan, as measured by  $C_{max}$ , of at least 50% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
- 5 10. Use according to any of Claims 2 to 5 wherein said medicament provides an increase in oral bioavailability of eletriptan, as measured by  $C_{max}$ , of at least 100% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
- 10 11. Use according to any of Claims 2 to 5 wherein said medicament provides an increase in oral bioavailability of eletriptan, as measured by  $C_{max}$ , of at least 200% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
12. Use according to any of Claims 6 to 11 wherein said increase is measured in blood serum.
- 15 13. Use according to any of Claims 1 to 12 wherein said medicament provides an oral bioavailability for eletriptan, as measured by AUC, of greater than 50%.
- 20 14. Use according to Claim 1 or 12 wherein said medicament improves rate of onset of migraine abortion by at least 25% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
- 25 15. A pharmaceutical composition comprising eletriptan, a p-gp inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.
16. A composition according to Claim 15 wherein said p-gp inhibitor is not otherwise pharmaceutically active.
- 30 17. A composition according to any of Claims 15 wherein said p-gp inhibitor is also pharmaceutically active.

18. A composition according to any of Claims 15 to 17 wherein oral bioavailability of eletriptan, as measured by AUC, is increased by at least 25% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
- 5 19. A composition according to any of Claims 15 to 17 wherein oral bioavailability of eletriptan, as measured by AUC, is increased by at least 50% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
- 10 20. A composition according to any of Claims 15 to 17 wherein oral bioavailability of eletriptan, as measured by AUC, is increased by 100% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
- 15 21. A composition according to any of Claims 15 to 17 wherein oral bioavailability of eletriptan, as measured by  $C_{max}$ , is increased by at least 50% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
- 20 22. A composition according to any of Claims 15 to 17 wherein oral bioavailability of eletriptan, as measured by  $C_{max}$ , is increased by at least 100% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
- 25 23. A composition according to any of Claims 15 to 17 wherein oral bioavailability of eletriptan, as measured by  $C_{max}$ , is increased by at least 200% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.
- 25 24. A composition according to any of Claims 18 to 23 wherein said increase is measured in blood serum.
- 30 25. A composition according to any of Claims 15 to 24 which provides an oral bioavailability for eletriptan, as measured by AUC, of greater than 50%.

26. A composition according to Claim 15 to 23 which improves rate of onset of migraine abortion by at least 25% relative to dosing in absence of p-gp inhibitor.

5 27. A kit comprising

- (1) a therapeutically effective amount of a composition comprising eletriptan and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient, in a first dosage form;
- (2) a therapeutically effective amount of a composition comprising a 10 compound which is a p-gp inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient, in a second dosage form; and
- (3) a container for containing said first and second dosage forms.

15

20

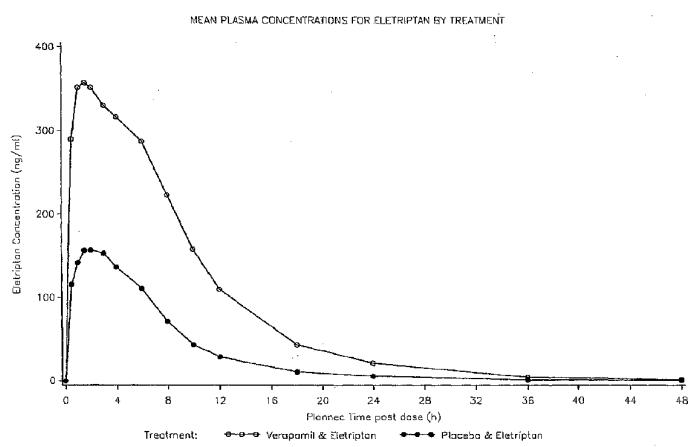
25

30

WO 02/070070

PCT/IB02/00512

1/1

FIGURE 1

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
12 September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/070070 A3(51) International Patent Classification<sup>1</sup>: A61P 25/06. (74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9N (GB).

(21) International Application Number: PCT/IB02/00512

(22) International Filing Date: 20 February 2002 (20.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0105131.7 1 March 2001 (01.03.2001) GB(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED (GB/GB);  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9N (GB).(71) Applicant (for all designated States except GB, US):  
PFIZER, INC. (US/US); 235 East 42nd Street, New York,  
NY 10017 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): HUMPHREY,  
Michael, John (GB/GB); Pfizer Global Research and  
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9N  
(GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,  
GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG,  
SI, SK, SI, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BH, BI, CH, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).(88) Date of publication of the international search report:  
— with international search report

10 April 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/070070 A3

(54) Title: COMPOSITIONS HAVING IMPROVED BIOAVAILABILITY OF ELETRIPTAN

(57) Abstract: The bioavailability of eletriptan can be increased by co-administering eletriptan with a p-glycoprotein (p-gp) inhibitor. The eletriptan and p-gp inhibitor can be administered together in a composition or as separate components. If administered separately, they can be embodied as a kit.

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/IB 02/00512
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61P25/06 A61K31/404 // (A61K31/404, 31:275)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 25778 A (PFIZER PRODUCTS) 11 May 2000 (2000-05-11) claims 1,2,6,11	1-3,5, 15,17
X	GB 2 325 161 A (MERCK SHARP & DOHME) 18 November 1998 (1998-11-18) claims 1,2,4,6	1-3,5, 15,17
P, X	C. ALLEN E.A.: "Pharmacology and efficacy of eletriptan for the treatment of migraine attacks" INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE, vol 55, no. 5, 2001, pages 346-347, XP008011784 page 346, column 2	1-3,5, 15,17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to reinforce the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken together with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
17 December 2002	02/01/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Peeters, J	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	
International application No. PCT/IB 02/00512	
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</li>   <li>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</li>   <li>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</li> </ol>	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:</p>    <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</li>   <li>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</li>   <li>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</li>       <li>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</li> </ol>	
<p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/IB 02/00512

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-25 relate to a product/compound/method/apparatus defined by reference to a desirable characteristic or property, namely: "p-gp inhibitor"

The claims cover all products/compounds/methods/apparatus having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products/compounds/methods/apparatus. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product/compound/method/apparatus by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those compounds cited in the examples, with due regard to the general idea underlying the present application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/IB 02/00512

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0025778	A 11-05-2000	AU 5994799 A	22-05-2000
		BG 105534 A	31-12-2001
		BR 9914901 A	17-07-2001
		CN 1325304 T	05-12-2001
		CZ 20011468 A3	17-04-2002
		EP 1126840 A1	29-08-2001
		HR 20010298 A1	30-06-2002
		HU 0104696 A2	29-05-2002
		WO 0025778 A1	11-05-2000
		JP 2002528497 T	03-09-2002
		NO 20012013 A	24-04-2001
		PL 347541 A1	08-04-2002
		SK 5522001 A3	09-05-2002
		TR 200101174 T2	22-10-2001
		US 6255334 B1	03-07-2001
		US 2001020036 A1	06-09-2001
GB 2325161	A 18-11-1998	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72)発明者 ハンフリー,マイケル・ジョン

イギリス国ケント シーティー13・9エヌジェイ,サンドウィッ奇,ラムズゲート・ロード,フ  
アイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロブメント

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA13 ZA081 ZA082 ZC752

4C086 AA02 BC13 GA07 MA02 MA04 NA05 NA13 ZA08 ZC75