

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成26年10月16日 (2014.10.16)

【公表番号】特表2013-536857(P2013-536857A)

【公表日】平成25年9月26日 (2013.9.26)

【年通号数】公開・登録公報2013-052

【出願番号】特願2013-527255(P2013-527255)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 9/20

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/12

A 6 1 P 3/04

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/155

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月29日 (2014.8.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンまたはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくは水和物を含む、改変放出剤形。

【請求項 2】

前記改変放出剤形が錠剤である、請求項 1 に記載の改変放出剤形。

【請求項 3】

治療によるヒトまたは動物の体の処置の方法における使用のための、請求項 1 または 2 に記載の改変放出剤形。

【請求項 4】

任意の 2 回の連続した投与の平均間隔が、
少なくとも約 24 時間；または
約 24 時間

である頻度で、前記改変放出剤形が複数回投与されることを特徴とする、請求項 3 に記載の改変放出剤形。

【請求項 5】

前記個体における前記 (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの血漿濃度が、
約 60 ng / mL 未満；
約 40 ng / mL 未満；
約 20 ng / mL 未満；または
約 10 ng / mL 未満

の C_{max} を有する、請求項 3 または 4 に記載の改変放出剤形。

【請求項 6】

C_{max} を前記治療有効量で割ったものが、
約 1×10^{-5} mL⁻¹ 未満；
約 5×10^{-6} mL⁻¹ 未満；
約 1×10^{-6} mL⁻¹ 未満；または
約 5×10^{-7} mL⁻¹ 未満

に等しい、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の改変放出剤形。

【請求項 7】

C_{max} が、
前記投与の 30 分後より後；
前記投与の 1 時間後より後；
前記投与の 2 時間後より後、
前記投与の 3 時間後より後；
前記投与の 6 時間後より後；または
前記投与の 12 時間後より後

で起こる、請求項 3 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の改変放出剤形。

【請求項 8】

前記個体における前記 (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの前記血漿濃度の平均の山対谷の比が、
約 3 : 1 未満；
約 2 : 1 未満；
約 1.5 : 1 未満；または
約 1.1 : 1 未満

である、請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の改変放出剤形。

【請求項 9】

前記改変放出剤形が、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン塩酸塩、ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物から選択される塩を含有する、請求項 3 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の改変放出剤形。

【請求項 10】

前記塩が (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン塩酸塩半水和物である、請求項 9 に記載の改変放出剤形。

【請求項 11】

前記改変放出剤形が (ヒドロキシプロピル) メチルセルロースをさらに含有する、請求項 3 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の改変放出剤形。

【請求項 12】

前記改変放出剤形が、微結晶性セルロース、マンニトール、およびステアリン酸マグネ

シウムから選択される１種以上の成分をさらに含有する、請求項 １１ に記載の 改変放出剤形。

【請求項 １３】

前記改変放出剤形がフィルムコーティングをさらに備える、請求項 ３ ～ １２ のいずれか １項に記載の 改変放出剤形。

【請求項 １４】

前記改変放出剤形が、
 少なくとも ３ 時間；
 少なくとも ６ 時間；
 少なくとも ９ 時間；または
 少なくとも １２ 時間

の T ８０％を有する、請求項 ３ ～ ８ のいずれか １項に記載の 改変放出剤形。

【請求項 １５】

前記改変放出剤形が、（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピンの薬学的に受容可能な塩、ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物から選択される塩を含有し、そして該塩が、

およそ室温で約 ２００ｍｇ／ｍＬ未満；
 およそ室温で約 １００ｍｇ／ｍＬ未満；
 およそ室温で約 ５０ｍｇ／ｍＬ未満；
 およそ室温で約 ２５ｍｇ／ｍＬ未満；
 およそ室温で約 １０ｍｇ／ｍＬ未満；または
 およそ室温で約 ５ｍｇ／ｍＬ未満

の水溶解度を有する、請求項 ３ ～ ８ のいずれか １項に記載の 改変放出剤形。

【請求項 １６】

前記改変放出剤形が、

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピンヘミパモ酸塩；

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピンヨウ化水素酸塩；

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピンマレイン酸塩；

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピنفマル酸塩；

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピンヘミフマル酸塩；

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピンオロチン酸塩；

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピンジアセトアミド安息香酸塩共結晶；

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン *trans*－ケイ皮酸塩；

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピンヘミナパジシル酸塩；

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピン（±）－マンデル酸塩；および

その薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物

から選択される塩を含有する、請求項 ３ ～ ８ のいずれか １項に記載の 改変放出剤形。

【請求項 １７】

（Ｒ）－８－クロロ－１－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンゾアゼピンヘミパモ酸塩；

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヨウ化水素酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンマレイン酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピumpfマル酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヘミpfマル酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンオロチン酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンジアセトアミド安息香酸塩共結晶 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピン *trans* - ケイ皮酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヘミナパジシル酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピン (±) - マンデル酸塩 ; および

その薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物から選択される塩。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の塩および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 19】

薬学的組成物を調製するプロセスであって、請求項 17 に記載の塩と薬学的に受容可能なキャリアとを混合する工程を包含する、プロセス。

【請求項 20】

個体における体重管理のための医薬の製造における、請求項 17 に記載の塩または請求項 18 に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項 21】

前記医薬が第二の抗肥満剤と組み合わせて使用される、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

前記医薬が抗糖尿病剤と組み合わせて使用される、請求項 21 または 22 に記載の使用。

【請求項 23】

治療によるヒトまたは動物の体の処置の方法において使用するための、請求項 17 に記載の塩を含む組成物、または請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

体重管理の方法において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは請求項 17 に記載の塩を含む組成物、あるいは請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

体重管理の方法において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは請求項 17 に記載の塩を含む組成物、あるいは請求項 18 に記載の薬学的組成物であって、該体重管理は、体重減少、体重減少の維持、食物消費の減少、食事関連満腹の増大、食事前空腹の減少、および食事中的食物摂取量の減少のうちの 1 つ以上を含む、改変放出剤形、あるいは組成物、あるいは薬学的組成物。

【請求項 26】

体重管理のための食および運動に対する補助として使用するための、請求項 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは請求項 17 に記載の塩を含む組成物、あるいは請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

体重管理の方法において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あ

るいは請求項 17 に記載の塩を含む組成物、あるいは請求項 18 に記載の薬学的組成物であって、前記体重管理を必要とする個体が、

30 kg/m² 以上の初期ボディマス指数を有する肥満患者；

少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で 27 kg/m² 以上の初期ボディマス指数を有する過体重患者；および

少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で 27 kg/m² 以上の初期ボディマス指数を有する過体重患者であって、該体重関連共存状態が、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される、過体重患者から選択される、改変放出剤形、あるいは組成物、あるいは薬学的組成物。

【請求項 28】

体重管理の方法において、第二の抗肥満剤と組み合わせて使用するための、請求項 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは請求項 17 に記載の塩を含む組成物、あるいは請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

体重管理の方法において、抗糖尿病剤と組み合わせて使用するための、請求項 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは請求項 17 に記載の塩を含む組成物、あるいは請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

薬学的組成物を製造する方法であって、請求項 17 に記載の塩、ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物から選択される化合物を、薬学的に受容可能な賦形剤と混合する工程を包含する方法。

【請求項 31】

改変放出剤形を製造する方法であって、

a. (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を提供する工程；ならびに

b. 該化合物を改変放出剤形に製剤化する工程
を包含する、方法。

【請求項 32】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミパモ酸塩である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 33】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヨウ化水素酸塩である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 34】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンマレイン酸塩である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 35】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンフマル酸塩である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 36】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミフマル酸塩である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 37】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンオロチン酸塩である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 38】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンジアセトアミド安息香酸塩共結晶である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 39】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピン trans - ケイ皮酸塩である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 40】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヘミナパジシル酸塩である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 41】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピン (±) - マンデル酸塩である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 42】

肥満症を処置する方法において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の改変放出剤
形、あるいは請求項 17 または 32 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の塩を含む組成物、ある
いは請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 43】

食物摂取量を減少させる方法において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の改変
放出剤形、あるいは請求項 17 または 32 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の塩を含む組成物
、あるいは請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 44】

満腹を誘導する方法において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の改変放出剤形
、あるいは請求項 17 または 32 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の塩を含む組成物、あるい
は請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 45】

5 - HT_{2c} レセプター活性に関連する障害を処置する方法において使用するための、
請求項 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは請求項 17 または 32 ~ 41 のいずれ
か 1 項に記載の塩を含む組成物、あるいは請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 46】

肥満症を処置する方法において使用するための医薬の製造のための、請求項 17 に記載
の塩を含む組成物。

【請求項 47】

食物摂取量を減少させる方法において使用するための医薬の製造のための、請求項 17
に記載の塩を含む組成物。

【請求項 48】

満腹を誘導する方法において使用するための医薬の製造のための、請求項 17 に記載の
塩を含む組成物。

【請求項 49】

5 - HT_{2c} レセプター活性に関連する障害を処置する方法において使用するための医
薬の製造のための、請求項 17 に記載の塩を含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0070】

本発明の 1 つの局面は、治療によるヒトまたは動物の体の処置の方法において使用する
ための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

一実施形態において、たとえば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

治療有効量の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H
- 3 - ベンゾアゼピンまたはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくは水和物を含
有する、改変放出剤形。

(項目 2)

前記改変放出剤形が錠剤である、項目 1 に記載の改変放出剤形。

(項目 3)

体重管理の方法であって、体重管理の必要がある個体に、項目 1 または 2 に記載の改変放出剤形を投与する工程を包含する、方法。

(項目 4)

任意の 2 回の連続した投与の平均間隔が、

少なくとも約 2 4 時間；または

約 2 4 時間

である頻度で、前記改変放出剤形の複数回の投与を包含する、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記方法が、前記改変放出剤形の複数回の投与を包含し、該改変放出剤形が 1 日 1 回投与される、項目 3 に記載の方法。

(項目 6)

前記複数回の投与が、

少なくとも約 3 0 回；

少なくとも約 1 8 0 回；

少なくとも約 3 6 5 回；または

少なくとも約 7 3 0 回

である、項目 3 または 4 に記載の方法。

(項目 7)

前記方法が、体重管理のための即時放出法より効力があり；該体重管理のための即時放出法は、体重管理を必要とする個体に、前記治療有効量の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンまたはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくは水和物を含有する即時放出剤形の複数回の投与を、前記頻度で投与する工程を包含する、項目 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8)

前記方法が、体重管理のための即時放出法より効力があり；該体重管理のための即時放出法は、体重管理を必要とする個体に、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンまたはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくは水和物を含有する即時放出剤形を投与する工程を包含し；そして該即時放出法の経過中の、該個体の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンへの全血漿曝露は、前記方法の経過中の、該個体の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンへの全血漿曝露以上である、項目 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9)

前記個体における前記 (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの血漿濃度が、

約 6 0 n g / m L 未満；

約 4 0 n g / m L 未満；

約 2 0 n g / m L 未満；または

約 1 0 n g / m L 未満

の C_{max} を有する、項目 3 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0)

C_{max} を前記治療有効量で割ったものが、

約 1×10^{-5} m L $^{-1}$ 未満；

約 5×10^{-6} m L $^{-1}$ 未満；

約 1×10^{-6} m L $^{-1}$ 未満；または

約 5×10^{-7} m L $^{-1}$ 未満

に等しい、項目 3 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 1)C_{max} が、前記投与の 30 分後より後；前記投与の 1 時間後より後；前記投与の 2 時間後より後、前記投与の 3 時間後より後；前記投与の 6 時間後より後；または前記投与の 12 時間後より後で起こる、項目 3 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。(項目 1 2)前記個体における前記 (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの前記血漿濃度の平均の山対谷の比が、約 3 : 1 未満；約 2 : 1 未満；約 1 . 5 : 1 未満；または約 1 . 1 : 1 未満である、項目 3 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。(項目 1 3)前記改変放出剤形が、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン塩酸塩、ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物から選択される塩を含有する、項目 3 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。(項目 1 4)前記塩が (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン塩酸塩半水和物である、項目 13 に記載の方法。(項目 1 5)前記改変放出剤形が (ヒドロキシプロピル) メチルセルロースをさらに含有する、項目 3 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。(項目 1 6)前記改変放出剤形が、微結晶性セルロース、マンニトール、およびステアリン酸マグネシウムから選択される 1 種以上の成分をさらに含有する、項目 15 に記載の方法。(項目 1 7)前記改変放出剤形がフィルムコーティングをさらに備える、項目 3 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。(項目 1 8)前記フィルムコーティングが水溶性フィルムコーティングを含む、項目 17 に記載の方法。(項目 1 9)前記フィルムコーティングがエチルセルロースを含有する、項目 17 に記載の方法。(項目 2 0)前記フィルムコーティングが (ヒドロキシプロピル) メチルセルロースをさらに含有する、項目 19 に記載の方法。(項目 2 1)前記エチルセルロース対前記 (ヒドロキシプロピル) メチルセルロースの比が、約 75 : 25 ；約 80 : 20 ；または約 85 : 15である、項目 20 に記載の方法。(項目 2 2)前記改変放出剤形が、コア錠剤およびフィルムコーティングを備え；該コア錠剤が、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼ

ピン塩酸塩半水和物の形態 I I I ; マンニトール ; (ヒドロキシプロピル) メチルセルロース ; 微結晶性セルロース ; およびステアリン酸マグネシウムを含有し ; そして該フィルムコーティングが水溶性フィルムコーティングを含む、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記改変放出剤形が、コア錠剤およびフィルムコーティングを備え、該コア錠剤対該コーティングの重量対重量の比が約 2 0 : 1 であり ; そして該コア錠剤が、約 7 % の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン塩酸塩半水和物の形態 I I I ; 約 2 2 . 5 % のマンニトール ; 約 5 0 % の (ヒドロキシプロピル) メチルセルロース ; 約 2 0 % の微結晶性セルロース ; および約 0 . 5 % のステアリン酸マグネシウムを含有し ; そして該フィルムコーティングが水溶性フィルムコーティングを含む、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記改変放出剤形が、コア錠剤およびフィルムコーティングを備え ; 該コア錠剤が、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン塩酸塩半水和物の形態 I I I ; マンニトール ; (ヒドロキシプロピル) メチルセルロース ; 微結晶性セルロース ; およびステアリン酸マグネシウムを含有し ; そして該フィルムコーティングが、エチルセルロース ; および (ヒドロキシプロピル) メチルセルロースを含有する、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記改変放出剤形が、コア錠剤およびフィルムコーティングを備え、該コア錠剤対該コーティングの重量対重量の比が約 2 0 : 1 であり ; 該コア錠剤が、約 7 % の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン塩酸塩半水和物の形態 I I I ; 約 2 2 . 5 % のマンニトール ; 約 5 0 % の (ヒドロキシプロピル) メチルセルロース ; 約 2 0 % の微結晶性セルロース ; および約 0 . 5 % のステアリン酸マグネシウムを含有し ; そして該フィルムコーティングが、

約 8 5 % のエチルセルロース ; および約 1 5 % の (ヒドロキシプロピル) メチルセルロース ; または

約 7 5 % のエチルセルロース ; および約 2 5 % の (ヒドロキシプロピル) メチルセルロース

を含有する、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記改変放出剤形が、
少なくとも 3 時間 ;
少なくとも 6 時間 ;
少なくとも 9 時間 ; または
少なくとも 1 2 時間

の T 8 0 % を有する、項目 3 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記改変放出剤形が、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの薬学的に受容可能な塩、ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物から選択される塩を含有し、そして該塩が、

およそ室温で約 2 0 0 m g / m L 未満 ;

およそ室温で約 1 0 0 m g / m L 未満 ;

およそ室温で約 5 0 m g / m L 未満 ;

およそ室温で約 2 5 m g / m L 未満 ;

およそ室温で約 1 0 m g / m L 未満 ; または

およそ室温で約 5 m g / m L 未満

の水溶解度を有する、項目 3 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記改変放出剤形が、

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヨウ化水素酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンマレイン酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピumpfマル酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヘミpfマル酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンオロチン酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンジアセトアミド安息香酸塩共結晶 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピン *t r a n s* - ケイ皮酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヘミナパジシル酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピン (±) - マンデル酸塩 ; および

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヘミパモ酸塩 ; ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物
から選択される塩を含有する、項目 3 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 9)

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヨウ化水素酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンマレイン酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピumpfマル酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヘミpfマル酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンオロチン酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンジアセトアミド安息香酸塩共結晶 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピン *t r a n s* - ケイ皮酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヘミナパジシル酸塩 ;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピン (±) - マンデル酸塩 ; および

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ
アゼピンヘミパモ酸塩、ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物から選択
される塩。

(項目 3 0)

項目 2 9 に記載の塩および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

(項目 3 1)

薬学的組成物を調製するプロセスであって、項目 2 9 に記載の塩と薬学的に受容可能な
キャリアとを混合する工程を包含する、プロセス。

(項目 3 2)

体重管理の方法であって、体重管理を必要とする個体に、治療有効量の項目 2 9 に記載

の塩、または項目 30 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 33)

前記体重管理が、体重減少、体重減少の維持、食物消費の減少、食事関連満腹の増大、食事前空腹の減少、および食事中の食物摂取量の減少のうちの 1 つ以上を含む、項目 3 ~ 28、および 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 34)

食および運動に対する補助としての、項目 3 ~ 28、32、および 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 35)

前記体重管理を必要とする個体が、
30 kg / m² 以上の初期ボディマス指数を有する肥満患者；
少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で 27 kg / m² 以上の初期ボディマス指数を有する過体重患者；および
少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で 27 kg / m² 以上の初期ボディマス指数を有する過体重患者；
から選択され、該体重関連共存状態が、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される、項目 3 ~ 28、および 32 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 36)

第二の抗肥満剤を前記個体に投与する工程をさらに包含する、項目 3 ~ 28、および 32 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 37)

前記第二の抗肥満剤が、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、フェンペンテルミン、およびフェンテルミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される、項目 36 に記載の方法。

(項目 38)

抗糖尿病剤を前記個体に投与する工程をさらに包含する、項目 3 ~ 28、および 32 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 39)

前記抗糖尿病剤がメトホルミンである、項目 38 に記載の方法。

(項目 40)

個体における体重管理のための医薬の製造における、項目 29 に記載の塩または項目 30 に記載の薬学的組成物の使用。

(項目 41)

前記体重管理が、体重減少、体重減少の維持、食物消費の減少、食事関連満腹の増大、食事前空腹の減少、および食事中の食物摂取量の減少のうちの 1 つ以上を含む、項目 40 に記載の使用。

(項目 42)

前記医薬が、食および運動に対する補助として使用される、項目 40 または 41 に記載の使用。

(項目 43)

前記体重管理を必要とする個体が、
30 kg / m² 以上の初期ボディマス指数を有する肥満患者；
少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で 27 kg / m² 以上の初期ボディマス指数を有する過体重患者；および
少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で 27 kg / m² 以上の初期ボディマス指数を有する過体重患者
から選択され；該体重関連共存状態が、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される、項目 40 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 44)

前記医薬が項目 4 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法において使用される、項目 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 45)

前記医薬が第二の抗肥満剤と組み合わせて使用される、項目 40 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 46)

前記第二の抗肥満剤が、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、フェンペンテルミン、およびフェンテルミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される、項目 45 に記載の使用。

(項目 47)

前記医薬が抗糖尿病剤と組み合わせて使用される、項目 40 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 48)

前記抗糖尿病剤がメトホルミンである、項目 47 に記載の使用。

(項目 49)

治療によるヒトまたは動物の体の処置の方法において使用するための、項目 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは項目 29 に記載の塩、あるいは項目 30 に記載の薬学的組成物。

(項目 50)

体重管理の方法において使用するための、項目 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは項目 29 に記載の塩、あるいは項目 30 に記載の薬学的組成物。

(項目 51)

体重管理の方法において使用するための、項目 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは項目 29 に記載の塩、あるいは項目 30 に記載の薬学的組成物であって、該体重管理は、体重減少、体重減少の維持、食物消費の減少、食事関連満腹の増大、食事前空腹の減少、および食事中の食物摂取量の減少のうちの 1 つ以上を含む、改変放出剤形、あるいは塩、あるいは薬学的組成物。

(項目 52)

体重管理のための食および運動に対する補助として使用するための、項目 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは項目 29 に記載の塩、あるいは項目 30 に記載の薬学的組成物。

(項目 53)

体重管理の方法において使用するための、項目 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは項目 29 に記載の塩、あるいは項目 30 に記載の薬学的組成物であって、前記体重管理を必要とする個体が、

30 kg / m² 以上の初期ボディマス指数を有する肥満患者；

少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で 27 kg / m² 以上の初期ボディマス指数を有する過体重患者；および

少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で 27 kg / m² 以上の初期ボディマス指数を有する過体重患者

から選択され；該体重関連共存状態が、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される、改変放出剤形、あるいは塩、あるいは薬学的組成物。

(項目 54)

体重管理の方法において、第二の抗肥満剤と組み合わせて使用するための、項目 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは項目 29 に記載の塩、あるいは項目 30 に記載の薬学的組成物。

(項目 55)

体重管理の方法において、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、フェンペンテルミン、およびフェンテルミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和

物から選択される第二の抗肥満剤と組み合わせて使用するための、項目 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは項目 29 に記載の塩、あるいは項目 30 に記載の薬学的組成物。

(項目 56)

体重管理の方法において、抗糖尿病剤と組み合わせて使用するための、項目 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは項目 29 に記載の塩、あるいは項目 30 に記載の薬学的組成物。

(項目 57)

前記抗糖尿病剤がメトホルミンである、項目 1 または 2 に記載の改変放出剤形、あるいは項目 29 に記載の塩、あるいは項目 30 に記載の薬学的組成物。

(項目 58)

薬学的組成物を製造する方法であって、項目 29 に記載の塩、ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物から選択される化合物を、薬学的に受容可能な賦形剤と混合する工程を包含する方法。

(項目 59)

改変放出剤形を製造する方法であって、

a. (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される化合物を提供する工程；ならびに

b. 該化合物を改変放出剤形に製剤化する工程を包含する、方法。