

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-530195

(P2017-530195A)

(43) 公表日 平成29年10月12日(2017.10.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/13 (2006.01)	A 6 1 K 31/13	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-536991 (P2017-536991)	(71) 出願人	517114193
(86) (22) 出願日	平成27年9月30日 (2015. 9. 30)		ラケシス・バイオサイエンシーズ・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年5月23日 (2017. 5. 23)		オーストラリア・ヴィクトリア・3280
(86) 国際出願番号	PCT/AU2015/050591		・ウォーナンブール・ミッケル・クレセント・24
(87) 国際公開番号	W02016/049700	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成28年4月7日 (2016. 4. 7)		弁理士 村山 靖彦
(31) 優先権主張番号	2014903944	(74) 代理人	100110364
(32) 優先日	平成26年10月3日 (2014. 10. 3)		弁理士 実広 信哉
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)	(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経学的及び神経変性疾患及び障害を処置するための鼻腔投与組成物

(57) 【要約】

本発明は、一般に、鼻腔投与医薬組成物に関する。特に、本発明は、全身性薬物送達のための鼻粘膜を横切る医薬剤の持続的で増強された送達を対象とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、pH調節剤、及び増粘剤を含む徐放性鼻腔投与水性製剤であって、製剤のpHが、約3から6の範囲にある徐放性鼻腔投与水性製剤。

【請求項 2】

リバスチグミンが、リバスチグミン遊離塩基又は酒石酸リバスチグミンである、請求項1に記載の水性製剤。

【請求項 3】

リバスチグミンが、製剤全体の約0.5質量%から約15質量%を構成する、請求項1又は2に記載の水性製剤。

【請求項 4】

pH調節剤が、クエン酸緩衝剤、クエン酸から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の水性製剤。

【請求項 5】

pH調節剤が、組成物全体の約0.01質量%から約2質量%の量である、請求項1～4のいずれか一項に記載の水性製剤。

【請求項 6】

増粘剤が、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム；ポリアクリル酸ポリマー、ポリヒドロキシエチルメチルアクリレート；ポリエチレンオキシド；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール、トラガント、アルギン酸ナトリウム、アラヤガム(araya gum)、グアーガム、キサンタンガム、レクチン、水溶性デンプン、ゼラチン、ペクチン、及びキトサンから選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の水性製剤。

【請求項 7】

増粘剤が、組成物全体の約0.1質量%から約2質量%を構成する、請求項1～6のいずれか一項に記載の水性製剤。

【請求項 8】

少なくとも60%と等価なりバスチグミンの絶対的生物学的利用能(F)をもたらす、請求項1～7のいずれか一項に記載の水性製剤。

【請求項 9】

感覚剤を更に含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の水性製剤。

【請求項 10】

感覚剤が、C₂～C₄のアルコール、メントール、テルペン、チモール、カンファー、トウガラシ、フェノール、カルベオール(carveol)、メントールグルクロニド、ユーカリ油、ベンジルアルコール、サリチルアルコール(salicyl alcohol)、エタノール、イソプロパノール、クローブ花蕾油(clove bud oil)、ミント、スペアミント、ペパーミント、ユーカリ、ラベンダー、シトラス、レモン、ライム、ヘキシルレゾルシノール、ケタール、ジオール、及びそれらの混合物から選択される、請求項9に記載の水性製剤。

【請求項 11】

感覚剤が、組成物全体の約1質量%から約15質量%の量である、請求項9又は10に記載の水性製剤。

【請求項 12】

シグマ-1受容体アゴニスト、NMDAアンタゴニスト、ニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニスト、及びそれらの組合せから選択される追加の治療剤を更に含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の水性製剤。

【請求項 13】

追加の治療剤が、デキストロメトルファン、メマンチン、イフェンプロジル、エンセニクリン、又は薬学的に許容されるそれらの誘導体から選択される、請求項12に記載の水

10

20

30

40

50

性製剤。

【請求項 14】

哺乳動物において神経変性疾患を治療する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の鼻腔投与製剤を投与する工程を含む、方法。

【請求項 15】

それを必要とする哺乳動物において神経変性疾患を治療する方法であって、リバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、pH調節剤、及び増粘剤を含む鼻腔投与製剤を投与する工程を含み、投与のための製剤が、約 3 から約 6 の範囲にある pH を有する、方法。

【請求項 16】

神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び認知機能障害症候群から選択される、請求項 14 又は 15 に記載の方法。

10

【請求項 17】

リバスチグミンの絶対的生物利用能 (F) が、少なくとも 60 % と等価である、請求項 14 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

哺乳動物のリバスチグミン血漿中濃度 (C_{max}) が、少なくとも約 5000 pg/mL である、請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

哺乳動物の治療的リバスチグミン血漿中濃度 (C_{ther}) が、約 2000 pg/mL から約 20,000 pg/mL の範囲にある、請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 20】

前記治療的リバスチグミン血漿中濃度が、少なくとも 4 時間のあいだ維持される (T_{maint})、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

鼻腔内投与が、副作用の発生が減少されることに関連する、請求項 14 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

それを必要とする哺乳動物において神経変性疾患の治療をするための鼻腔投与製剤の調製におけるリバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、pH調節剤、及び増粘剤の使用であって、前記鼻腔投与製剤が約 3 から約 6 の範囲にある pH を有する、使用。

30

【請求項 23】

前記製剤が、少なくとも 60 % と等価なリバスチグミンの絶対的生物学的利用能 (F) をもたらす、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び認知機能障害症候群から選択される、請求項 22 又は 23 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、鼻腔投与医薬組成物に関する。特に、本発明は、全身薬物送達のための、鼻粘膜を横切る医薬剤の持続的で増強された送達を対象とする。更に特には、本発明は、神経学的及び神経変性疾患の処置のためのリバスチグミンを含む鼻腔投与組成物に関する。

40

【背景技術】

【0002】

神経学的及び神経変性疾患及び障害は、潜在的に衰弱を引き起こす状態を表し、全ての年齢の人々に影響を及ぼす可能性がある。神経学的及び神経変性疾患及び障害は、後天性で、固有の、遺伝的又は散発的状态でありうる。それらには、典型的には、個人にとって顕著な精神的、情緒的、物理的及び経済的結果を有しうる、広範に変動する度合いの困難さが伴う。

50

【 0 0 0 3 】

神経変性疾患及び障害には、進行性の神経系機能不全により典型的に特徴付けられ、神経系における影響を受けた中枢又は末梢構造の萎縮が伴うことがある。神経変性疾患及び障害の例としては、限定されないが、アルツハイマー病、退化性神経疾患、脳炎、癲癇、水頭症、卒中、パーキンソン病、多発性硬化症、脳癌、認知機能障害症候群、筋委縮性側索硬化症(ALS)及びハンチントン病を含めた認知症が挙げられる。

【 0 0 0 4 】

用語「認知症」は、記憶、思考及び判断が損傷を受けうる、認知及び精神能力における進行性の低下により特徴付けられる広範なカテゴリーの脳疾患を指すためにしばしば使用される。この型の神経変性疾患は、60歳の年齢を超える者に典型的に影響を及ぼすが、その疾患の初期発現形態も知られている。およそ2400万の人々が世界中で認知症に罹患し、そのおよそ50から70%が、アルツハイマー病によると推定される。

10

【 0 0 0 5 】

アルツハイマー病は、各個人で異なって現れ、発症する非常に多様な状態である。その疾患の原因及び進行は、十分に理解されていないが、多くの共通の症状がある。初期段階では、罹患者は、短期の記憶喪失をしばしば示す。疾患が進行すると、症状には、錯乱、易刺激性、攻撃性、気分変動、言語困難、及び長期の記憶喪失が含まれうる。後期段階は、最終的に死に至る身体的機能の喪失によってしばしば特徴付けられる。

【 0 0 0 6 】

アルツハイマー病の診断は、通常、行動及び認識力の評価に基づくが、しかし、脳の走査及び脳組織の検査が、最終的な診断のために要求される。他の神経学的及び神経変性疾患も、認知症様症状が伴う。例えば、認知症は、一般に、パーキンソン病の進行段階で発現する。更に、認知機能障害症候群は、アルツハイマー病と類似性を有すると認識されてきた。

20

【 0 0 0 7 】

現在まで、認知症又はアルツハイマー病についての治癒法は知られていない。現在の処置としては、薬学的及び心理学的処置が挙げられるが、しかし、最近の処置でも典型的に得られる症状上の利益は相対的に小さく、単独薬物又は処置で、アルツハイマー病のコア症状を緩和又は覆すことが知られているものはない。

【 0 0 0 8 】

コリン作用性ニューロンの活性の低下は、アルツハイマー病と関連がある。したがって、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の投与は、脳内のアセチルコリンの濃度を増加させ、コリン作用性ニューロンの死により引き起こされるアセチルコリンの喪失に対抗するために使用されうる。このようにアルツハイマー病に関連した認知症状についての現在の薬学的処置としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤及びNMDA受容体アンタゴニストが挙げられる。

30

【 0 0 0 9 】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるリバスチグミンは、アルツハイマー病及びパーキンソン病により引き起こされる認知症等の神経学的状態に罹患する患者の治療のために最近使用されている (Birksら、2009; Birksら、2015; Maidmentら、2006)。更に、コリンエステラーゼ阻害剤の使用は、認知機能障害症候群を含めた他の障害に関連したコリン作用性機能を改善する助けになることが示された (Gonzalez-Martinez A.ら、2013; Araujo JA.ら、2011)。

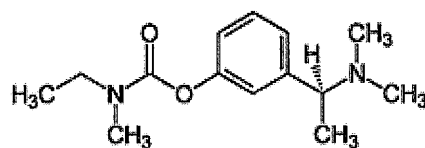
40

【 0 0 1 0 】

リバスチグミンは、以下の構造を有し、薬学的に許容される塩又は水和物としても提供されうる。

【 0 0 1 1 】

【化 1】



10

【0012】

現在、リバスチグミンは、経口投与用のカプセル剤又は液剤として、及び経皮パッチとして利用可能である。しかし、経口で利用可能な形態のリバスチグミンは、吐気、嘔吐、下痢、及び無力症を含めたかなりの副作用と関連がある (Feldman及びLane 2007; Winbladら、2007)。更に、経口リバスチグミンは、3mgの用量で約35%の低い絶対的経口生物利用可能能 (absolute oral bioavailability) を示し、6mgの高い経口用量で、それは、非線形の経口薬物動態を示す (Hossainら、2002)。アルツハイマー病の有効な処置は、脳でのコリン作用性シグナル伝達を改善するために中枢のコリンエステラーゼ阻害を理想的には必要とする (Cutlerら、1998; Gobburuら、2001)。しかし、経口リバスチグミンを用いた症例のように、低い生物利用可能能に対抗するために高用量の特定の薬物が投与される場合、大きな末梢コリンエステラーゼ阻害も起こりうる。これは、次に、有害事象及び望ましくない関連した副作用を生じさせる。

20

【0013】

リバスチグミン経皮パッチは、これらの欠陥のいくつかに対処する一方で、かなりの割合の患者で皮膚刺激を引き起こすことが知られており、概日リズムを妨害して睡眠パターンを乱す可能性もある (Larner 2010; Grossbergら、2010; Kurzら、2009)。結局、経皮パッチでの処置中止率は、経口カプセル剤より高いことが見出された (Winbladら、2007)。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】米国特許第4,806,543号

【特許文献2】米国特許第5,543,421号

【特許文献3】米国特許第3,509,164号

【特許文献4】米国特許第8,710,227号

【特許文献5】米国特許第5,655,517号

【非特許文献】

【0015】

40

【非特許文献1】Bergeら、「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci., 1977:66:1~19

【非特許文献2】Martindale第35版、1179.2頁

【非特許文献3】Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E. W. Martin(Mack Publishing Co.社、Easton、Pa.、1980)

【非特許文献4】Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版(Lippincott Williams & Wilkins社、2005)

【非特許文献5】Polinsky、1998、US FDA NDA No.20-823

【非特許文献6】Lefevreら、2008a、US FDA NDA No.22-083

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 1 6 】

したがって、今も、アルツハイマー病等の神経変性疾患及び障害を治療する新たな方法の開発が必要とされている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 7 】

リバスチグミン等のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の鼻腔内送達、アルツハイマー病及びパーキンソン病により引き起こされる認知症等の神経発生の疾患及び障害についての改善された処置を提供しうることが、今や、驚くべきことに見出された。特に、鼻腔内送達は、リバスチグミン等のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の増強された送達を有利に提供しうる。

10

【 0 0 1 8 】

本発明の製剤は、活性剤が持続的なやり方で吸収されることを可能にでき、低い若しくは減少された用量及び/又はより長い作用期間で、改善された生物学的利用がもたらされる。有利には、本発明の製剤は、他の薬物送達方法と比較した場合の、副作用発生率の低下ももたらしうる。

【 0 0 1 9 】

したがって、一態様では、本発明は、リバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、pH調節剤、及び増粘剤を含む徐放鼻腔投与水性製剤であって、製剤のpHが、約3から6の範囲内にある徐放鼻腔投与水性製剤を提供する。

【 0 0 2 0 】

20

鼻腔内薬物送達は、十分な毛細管による迅速な吸収、作用の速やかな発現、肝臓の初回通過代謝の回避、及び慢性の薬物についての有用性を含めた多くの利点を提供する。更に、鼻腔投与水性製剤は、投与、特に鼻腔投与スプレーとしての投与の簡便さも提供する。

【 0 0 2 1 】

本発明によるリバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、pH調節剤、及び増粘剤を含む鼻腔投与水性製剤は、鼻腔内送達による投与の簡便さ、及び鼻粘膜に対する製剤の付着の間のバランスを有利にもたらしうる。特に、本発明によるリバスチグミン、pH調節剤、及び増粘剤を含む水性製剤は、安定な鼻腔投与スプレーが、活性剤の経鼻吸収を可能にする鼻粘膜での十分な滞留時間をなお提供する場合に、投与されうる。更に、本発明による鼻腔投与水性製剤は、他の薬物送達方法と比較した場合に、投与されるべき活性剤の用量低下若しくは減少、活性剤の徐放、作用期間の長期化、及び/又は副作用の発生の減少を追加的に可能にしうる。

30

【 0 0 2 2 】

特に、本発明の鼻腔投与製剤のpH調節剤は、製剤のpHを約3から6の範囲にあるpHをもたらす又は上記pHに調節しうる。本発明の鼻腔投与製剤が、約3から6のpH範囲で製剤化される場合、製剤、特に活性剤は、増大した薬学的安定性を示しうることも驚くべきことに見出された。更に、約3から6の範囲にあるpHは、溶液中で活性剤を可溶化する上で助けになることも見出された。

【 0 0 2 3 】

40

更に、本発明の鼻腔投与製剤の増粘剤は、投与の簡便さ、特に鼻腔投与スプレーとしての投与に有害な影響を及ぼすことなく、製剤の鼻粘膜への改善された付着をもたらすために製剤の粘度を改質しうる。理論に結び付けられることを希望しないで、増粘剤は、鼻粘膜での製剤の滞留時間を更に増大させ、鼻の通路の粘膜毛様体クリアランスを介した製剤の損失を低下させ、及び/又は経鼻吸収を改善しうる。特に、一又は複数の実施形態では、増粘剤は、組成物全体の約0.1質量%から約2質量%を構成しうる。

【 0 0 2 4 】

別の態様では、本発明による鼻腔投与水性製剤は、有利には、感覚剤を更に含みうる。本発明による感覚剤は、使用時に、例えば、本発明の鼻腔投与製剤が鼻の通路内の正しい位置に送達されたこと、感覚フィードバックを患者に提供しうる。更に、感覚剤は、増粘剤と組み合わせて、粘度をも調節して、特に鼻腔投与スプレーとしての製剤の投与の簡便

50

さと、続く製剤の鼻粘膜への付着との釣り合いも取りうる。

【0025】

更に別の態様では、本発明による鼻腔投与水性製剤は、活性剤の少なくとも60%と等価な絶対的生物学的利用能 (absolute bioavailability) を、例えば、リバスチグミン遊離塩基として有利に提供しうるが、ここで、生物学的利用能とは、活性剤の投与された用量のうち全身循環(血流)に到達する画分を指す。

【0026】

更なる態様では、本発明による鼻腔投与水性製剤は、シグマ-1受容体アゴニスト、NMDAアンタゴニスト、ニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニスト及びその組合せから選択される追加の治療剤を更に含みうる。本発明のリバスチグミンを含む鼻腔投与水性製剤を、追加の治療剤と組み合わせて投与する場合、そのような製剤は、アルツハイマー病又はパーキンソン病等の特定の神経変性障害のコア症状の1つ又は複数を更に低減又は緩和しうる。

【0027】

更に他の態様では、本発明は、哺乳動物において神経変性疾患を治療する方法であって、リバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、pH調節剤、及び増粘剤を含む鼻腔投与製剤を投与する工程を含み、製剤は、約3から6の範囲にあるpHを有する、方法を提供する。

【0028】

一又は複数の実施形態では、神経変性疾患又は障害は、アルツハイマー病及びパーキンソン病により引き起こされる認知症でありうる。

【0029】

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び学術用語は、この発明が属する技術分野で通常の技術を有する者に一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0030】

本明細書中で任意の従来技術に対する言及は、その従来技術が、共通の一般的知識の部分を形成することの認識又は何らかのかたちの示唆ではないし、またそのように取られるべきではない。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】インビトロでフロースルー拡散セル内に担持された新たに切除した成体ウシ鼻粘膜に適用された鼻用製剤についての種々の拡散プロファイルを示す図である。拡散プロファイルは、時間 (h) にわたり遊離塩基等価物 (Q Riv) としてのリバスチグミンの累積量を表す。0時間での有限用量 ($5 \mu\text{L}/\text{cm}^2$) 後の製剤1 (丸記号、n=8) 及び対照製剤4 (四角記号、n=8) についてのウシ鼻粘膜 (0から6時間) を横切るQ Rivを示すグラフである。

【図2】インビトロでフロースルー拡散セル内に担持された新たに切除した成体ウシ鼻粘膜に適用された鼻用製剤についての種々の拡散プロファイルを示す図である。拡散プロファイルは、時間 (h) にわたり遊離塩基等価物 (Q Riv) としてのリバスチグミンの累積量を表す。0時間での有限用量 ($5 \mu\text{L}/\text{cm}^2$) 後の製剤1 (丸記号、n=4) 及び対照製剤4 (四角記号、n=8) についてのウシ鼻粘膜 (0から12時間) を横切るQ Rivを示すグラフである。

【図3】インビトロのフロースルー拡散セル内に担持された新たに切除した成体ウシ鼻粘膜に適用された鼻用製剤についての種々の拡散プロファイルを示す図である。拡散プロファイルは、時間 (h) にわたり遊離塩基等価物 (Q Riv) としてのリバスチグミンの累積量を表す。0時間及び6時間での反復有限添加 ($5 \mu\text{L}/\text{cm}^2$) 後の製剤1 (丸記号、n=4) 及び製剤2 (四角記号、n=4) についてのウシ鼻粘膜 (0から18時間) を横切るQ Rivを示すグラフである。

【図4】インビトロのフロースルー拡散セル内に担持された新たに切除した成体ウシ鼻粘膜に適用された鼻用製剤についての種々の拡散プロファイルを示す図である。拡散プロファイルは、時間 (h) にわたり遊離塩基等価物 (Q Riv) としてのリバスチグミンの累積

10

20

30

40

50

量を表す。0時間での有限用量 ($20 \mu\text{L}/\text{cm}^2$) 後の製剤3 (丸記号、 $n=4$) についてのウシ鼻粘膜 (0から24時間) を横切るQ Rivを示すグラフである。

【図5】鼻粘膜 (1) ; 膜表面上の製剤 (2) ; 受容溶液入口 (3) ; 受容溶液チャンバー (4) ; 受容溶液出口 (5) ; 透明覗き窓 (6) を含むフロースルー拡散セルの図である。

【図6】健康な高齢者個人 ($n=8$) での i) 一定静脈注入としてのリバスチグミン1mg (白丸)、又は ii) 3.126mg鼻腔投与スプレー (黒丸) の投与後のリバスチグミンの平均 (\pm SD) 血漿中濃度時間プロファイルを示すグラフである。

【図7】健康な高齢者個人 ($n=8$) での i) 一定静脈注入としてのリバスチグミン1mg (白丸)、又は ii) 3.126mg鼻腔投与スプレー (黒丸) の投与後のNAP226-90の平均 (\pm SD) 血漿中濃度時間プロファイルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0032】

本発明は、アルツハイマー病に関連した認知症等の神経変性疾患又は障害を治療するための鼻腔投与組成物に関する。特に、本発明は、神経変性疾患又は障害を治療するためのリバスチグミンを含む鼻腔投与組成物に関する。

【0033】

本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本明細書に記載されるとおりの鼻腔投与組成物の有効な量を投与する工程を含む、神経変性疾患又は障害を治療する方法にも関する。

【0034】

本発明の組成物及び方法は、鼻腔内送達のために製剤化される。特に、本発明による活性剤の鼻の薬物送達は、限定されないが、迅速な吸収、作用の速やかな発現、肝臓の初回通過代謝の回避、及び投与の簡便さを含めた多くの利点をもたらす。

【0035】

更に特に、本発明の組成物及び方法は、特定の神経変性障害のコア症状、例えば、アルツハイマー病又はパーキンソン病と関連した認知症の症状の1つ又は複数を有利に低減又は緩和しうる。いくつかの態様では、本発明の組成物及び方法は、低用量及び/又は作用期間の長期化で改善された生物学的利用能をもたらす持続的手段で、活性剤が吸収されることを有利に可能にしうる。例えば、一又は複数の実施形態では、本発明は、リバスチグミン等のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の持続的で増強された送達をもたらす。特定の実施形態では、本発明は、現在の治療及び/又は送達方法と比較した場合、副作用の発生の低下をもたらす。

【0036】

好ましくは、上記化合物は、予防的意味で投与されうるが、人は、このような処置を必要とする。

【0037】

「神経変性状態」、「神経変性障害」、又は「神経変性疾患」に対する言及は、相互交換可能に使用され、神経学に基づいた認知、情緒、及び行動障害により特徴付けられる状態に対する言及と理解されるべきである。

【0038】

神経変性状態は、脳又は末梢神経機能に影響を及ぼしうる。それらは、ニューロンの変質から生じ、それらは、進行性の中枢又は末梢神経機能不全により特徴付けられる。それらは、2つの群に分けられる。運動又は感覚で問題を引き起こす状態、及び記憶に影響を及ぼすか、又は認知症に関連した状態である。一又は複数の実施形態では、神経変性状態は、アセチルコリンエステラーゼの調節に関連している状態である。例えば、本発明による神経変性状態としては、アルツハイマー病、アレキサンダー病、アルパーズ病、筋萎縮性側索硬化症、運動失調、末梢血管拡張症、カナバン病、コケイン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト-ヤコブ病、認知症、ハンチントン病、ケネディー病、クラッペ病、レビー小体型認知症、マシャド-ジョセフ病、多発性硬化症、パーキンソン病、ペリツェウス-メルツパッハ病、前頭側頭型認知症、ピック病、原発性側索硬化症、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、スティール-リチャードソン-オルゼウスキー症候群

10

20

30

40

50

(Steele-Richardson-Olszewski disease)、脊椎ろう、ギラン-バレー症候群、並びに外傷性(神経切断又は粉碎)、虚血性、代謝性(糖尿病、尿毒症)、感染性、アルコール性、医原性及び遺伝的ニューロパシー等の末梢ニューロパシーを挙げることができる。

【0039】

本明細書で使用される場合、用語「認知症」は、当業者に明らかであり、神経学に基づいた認知、情緒及び行動機能障害により特徴付けられる状態が挙げられ、特に精神障害の診断と統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) IV アウトラインで、

- ・ 記憶機能障害、及び実行機能における失語症、失行症、失認症、又は攪乱のうちの少なくとも1つを含めた多重認知障害；並びに

- ・ 社会的又は職業的機能の機能障害

の存在により認知症と特徴付けられる。

【0040】

「認知症の特徴的症状」及び「アルツハイマー病の特徴的症状」に対する言及は、認知症、特にアルツハイマー病又はパーキンソン病等の疾患に関連した認知症に罹患している個人で起こりうる任意の1つ又は複数の症状に対する言及として理解されるべきである。これらの症状は、疾患過程を通して明らかでありうるか、それらの症状は、一過性又は周期的にのみ明らかである可能性がある。例えば、個人は、特定の環境要因のきっかけ又はストレスにตอบสนองして、社会的機能を果たさない重度の記憶障害を示す可能性がある。対象の症状が、認知症又はアルツハイマー病を罹患している全ての個人により必然的に示されるわけではないことも理解されるべきである。例えば、明らかな社会的機能障害なしに、認知障害に罹患しうる人もいる。しかし、本発明の目的のために、任意のこのような症状は、どれだけ多く又は少ない患者が特定の症状を実際に示しさえするかにかかわらず、この定義に含まれる。本発明を、作用のいずれか1つの理論又は様式に限定することなく、アルツハイマー病と最も一般的に関連した症状としては、認知障害及び社会的又は職業的機能の低下が挙げられる。

【0041】

認知障害及び社会的又は職業的機能の損傷の例としては、限定されないが、

- ・ 健忘、特に家族の一員の名前、毎日の対象の約束又は事象の健忘；
- ・ 物品又は所持品の置き忘れ；
- ・ 空間的関係の見当識障害及び誤解；
- ・ 会話及び書き方の機能障害；
- ・ 思考、集中又は/及び推理の困難；
- ・ 日常の判断及び決定を行うことの困難；
- ・ 馴染みのある仕事の立案及び実行することの困難；並びに
- ・ うつ病、不安、社会的引きこもり、気分変動、不信、易刺激性及び攻撃性、睡眠習慣における変化、徘徊、抑制の喪失並びに妄想を含めた人格及び行動における変化が挙げられる。

【0042】

それらが示す症状の点で認知症及び/又はアルツハイマー病患者の間の顕著な変動がありうるという事実に加えて、1つ又は複数のこれらの症状によっても特徴付けられる他の状態及び障害があることも理解されるべきである。例えば、類似の認知症症状が、パーキンソン病を有する患者でも一般に観察される。したがって、認知症及び/又はアルツハイマー病の1つ又は複数の症状特徴により特徴付けられる状態に対する言及は、1つ又は複数のこれらの症状の存在により特徴付けられる任意の神経変性状態に対する言及として理解されるべきである。

【0043】

一実施形態では、上記状態は、認知症の1つ又は複数の症状により特徴付けられる状態である。

【0044】

別の実施形態では、上記状態は、アルツハイマー病である。

【0045】

本明細書で使用される場合、用語「哺乳動物」としては、ヒト、霊長類、家畜動物（例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ロバ）、実験室試験動物（例えば、マウス、ラット、テンジクネズミ）、コンパニオン動物（companion animal）（例えば、イヌ、ネコ）及び捕獲野生動物（例えば、カンガルー、シカ、キツネ）が挙げられる。好ましくは、哺乳動物は、ヒトである。

【0046】

特定の上述の状態について、本発明の方法は、予防的に、並びに急性症状の軽減のために使用されうことは明らかである。したがって、「治療」等に対する本明細書中の言及は、このような予防的処置並びに急性状態又は症状の治療的処置を含みうる。したがって、一又は複数の実施形態では、本発明は、神経変性疾患又は障害の治療的処置のための鼻腔投与組成物を提供する。他の実施形態では、本発明は、神経変性疾患又は障害の予防的処置のための鼻腔投与組成物を提供する。

【0047】

当業者は、効果が観察される前の遅滞相、並びに/又は投与に続く全身性投薬濃度ピーク及び谷を含めた従来の薬物を投与する上での困難に慣れている。

【0048】

本発明は、長期間にわたる鼻粘膜を横切る活性剤の持続的で増強された送達をもたらさうアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を含む鼻腔投与組成物に関する。特に、本発明による鼻粘膜を横切る鼻腔内送達は、リバスチグミン及びその一次代謝物、3-[(1S)-1-(ジメチルアミノ)エチル]フェノールの持続的で増強された全身送達を有利にもたらしう。また、一次代謝物は、NAP226-90（以降、「NAP226-90」又は「リバスチグミンの一次代謝物」）とも称される。

【0049】

したがって、一態様では、本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を含む鼻腔内送達のための組成物を提供する。特に、本発明による組成物は、アルツハイマー病に関連した認知症等の神経変性疾患又は障害の治療又は防止のために投与されう。特に、一又は複数の実施形態では、本発明は、鼻腔内送達のためのリバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩を含む組成物を提供する。

【0050】

NAP 226-90の効能が、リバスチグミンより10倍低いことが推定される（Gobburuら、2001）。Kurzら（2009）は、リバスチグミンの経口投与が、1より大きなNAP 226-90対リバスチグミン血漿比を生じうることを示した。更に、リバスチグミンの経口投与の症例で、NAP 226-90のリバスチグミンに対する高い血漿比が、大きく且つ望ましくないレベルの末梢抗コリンエステラーゼ阻害に関連した。先に記載されるように、末梢コリンエステラーゼ阻害は、吐気、嘔吐及び下痢等の有害事象及び/又は望ましくない副作用の発生増加に関連した。理論に結び付けられることを希望しないで、リバスチグミンの消化管壁に対する直接曝露によるか、又はリバスチグミンの肝臓の初回通過代謝によるプレシステム代謝（presystemic metabolism）は、経口投与の症例での代謝物NAP 226-90のリバスチグミンに対する高い血漿比の原因でありうる。したがって、代謝物NAP 226-90のリバスチグミンに対する低い血漿比が望ましい。

【0051】

本発明によるリバスチグミンを含む水性溶液の鼻腔内投与は、リバスチグミンの経口投薬と比較した場合、代謝物NAP 226-90のリバスチグミンに対する低い血漿比をもたらさう。一又は複数の実施形態では、本発明による鼻腔内投与は、約1.4:1未満、好ましくは約1.2:1未満、更に好ましくは約1:1未満、更にいっそう好ましくは約0.8:1未満、最も好ましくは約0.6:1未満のNAP 226-90のリバスチグミンに対する血漿比を有利にもたらしう。

【0052】

10

20

30

40

50

本発明による活性剤は、遊離塩基形態として又は薬学的に許容される塩若しくは誘導体として提供されることが理解される。用語「薬学的に許容される塩」としては、その化合物の薬学的に許容される溶媒和物及び水和物、並びに薬学的に許容される付加塩が挙げられる。リバスチグミンの薬学的に許容される誘導体は、対象への投与により、本発明の化合物又は活性代謝物又はその残渣を提供（直接的に、又は間接的に）する能力がありうるプロドラッグの形態で提供されうる。

【0053】

一又は複数の実施形態では、本発明による薬学的に許容される塩としては、酸付加塩、並びに四級アミン及びピリジニウムの塩を挙げることができる。医学での使用のために、提供される化合物の塩は、薬学的に許容される塩であるが、非薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される塩の調製における中間体として有用であるので、非薬学的に許容される塩も、本発明の範囲内に入ると理解される。薬学的に許容される塩には、酢酸イオン、コハク酸イオン、酒石酸イオン、又は他の対イオン等の別の分子が含まれることとなる。対イオンは、親化合物での電荷を安定化するあらゆる有機又は無機基でありうる。更に、薬学的に許容される塩は、その構造中の1個より多い荷電原子を有しうる。複数の荷電原子が、親薬物に存在する場合、その薬学的に許容される塩は、複数の対イオンを有し、同じ対イオン又は異なる対イオンのいくつもの例がありうる。したがって、薬学的に許容される塩は、親化合物中の1個又は複数の荷電原子及び/又は1つ若しくは複数の対イオンを有しうる。

10

【0054】

酸付加塩は、本発明の化合物及び薬学的に許容される無機又は有機酸から形成され、無機又は有機酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、アスコルビン酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、サリチル酸、スルファミン酸、又は酒石酸が挙げられる。四級アミン及びピリジニウムの対イオンとしては、クロライド、ブロマイド、アイオダイド、サルフェート、ホスフェート、メタンスルホネート、シトレート、アセテート、マロネート、フマレート、スルファメート、及びタータレートが挙げられる。更に、塩基性窒素含有基は、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル、及びブチル等の低級アルキルハライド；硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル及び硫酸ジエチルなどの反応剤で四級化されうる。上に記載される薬学的に許容される塩及び他の典型的な薬学的に許容される塩の調製は、Bergeら、「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci., 1977: 66:1~19により更に十分に記載されている。

20

30

【0055】

いくつかの実施形態では、本発明による活性剤の塩は、本発明の組成物への組込みの前の別個の合成工程で遊離形態の化合物から調製されうる。更に他の実施形態では、本発明による活性剤の塩は、投与のための組成物の調製の間にその場（in situ）で調製されうる。例えば、投与のための組成物は、活性剤の遊離形態と接触して、投与のためにその場で所望の薬学的塩を形成する適切な酸を更に含みうる。

【0056】

一又は複数の実施形態では、鼻腔内送達のための組成物は、リバスチグミン等のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤又は薬学的に許容されるその塩を含む。リバスチグミンが、薬学的に許容される塩として提供される場合、それは、酸付加塩として提供されうる。本発明によるリバスチグミンの酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、アスコルビル酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、スルファミン酸塩、又は酒石酸塩が挙げられる。特に、本発明によるリバスチグミンは、酒石酸塩として提供されうる。いくつかの実施形態では、リバスチグミン塩は、本発明の組成物に組み込まれる前に遊離形態の化合物から調製されうる。更に他の実施形態では、所望のリバスチグミン塩は、投与の前にその場（in situ）で適切な酸を遊離形態の化合物に添加することにより形成されうる。

40

50

【0057】

先に記載されたとおり、本発明は、遊離塩基形態として、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物として、所望の活性剤を含む鼻腔投与組成物を包含する。例えば、リバスチグミンの特定の投薬又は濃度が、本明細書において参照される場合、特定の投薬又は濃度が、リバスチグミンの遊離塩基の濃度又はそれと等価な濃度を指すことが理解される。したがって、活性剤の薬学的に許容される塩、例えば、酒石酸リバスチグミンが使用される場合、当業者は、その塩に関する濃度又は投薬が、遊離塩基形態のリバスチグミンの等価な濃度又は投薬を指すことを容易に理解するであろう。いくつかの実施形態では、鼻腔投与医薬組成物は、リバスチグミン又は薬学的に許容される塩の水性製剤であって、リバスチグミンが、約0.05から約20%w/v、約0.10から約15%w/v、約0.15から約6%w/v、約0.2から約5%w/v、約0.3から約3%w/v、約0.6から約2.5%w/v、約1から約2%w/v、約1.25から約1.75%w/vの量である、水性製剤を含む。更に他の実施形態では、鼻腔投与医薬組成物は、リバスチグミン又は薬学的に許容される塩の水性製剤であって、リバスチグミンが、約0.5質量%から約15質量%の量である、水性製剤を含む。

【0058】

本発明によるリバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、pH調節剤及び増粘剤の特定の組合せが、鼻腔内送達による投与の簡便さと、続く鼻粘膜に対する付着との釣り合いを有利に取りうることが驚くべきことに見出された。特に、本発明によるリバスチグミン、pH調節剤、及び増粘剤を含む水性製剤は、粘度、噴霧性、吸収、徐放の間の平衡改善及び/又は活性剤の有効な鼻腔内投与についての生物学的利用能の増強をもたらす。特に、上記の薬剤 (agents) の特定の組合せは、鼻粘膜での経鼻吸収の改善及び滞留時間の増加をもたらす、特に鼻腔投与スプレーとしての投与の簡便さに有害な影響を及ぼすことなく、生物学的利用能の増強及び/又は所望の活性剤の徐放を最終的にもたらす。更に、薬剤及び成分の賢明な選択は、他の薬物送達方法と比較した場合、投与されるべき活性剤の用量を低下若しくは減少、作用期間の長期化、及び/又は副作用の発生減少を可能にしうる。例えば、本発明によるリバスチグミンを含む製剤の薬剤の特定の組合せは、それが、鼻腔内に投与されうよう粘度、噴霧性及び吸収のバランスをとる製剤を有利に提供しうる。更に、鼻腔内で投与されうる製剤を提供する本発明による薬剤 (agents) の特定の組合せは、アルツハイマー病又はパーキンソン病等の哺乳動物における神経変性疾患を治療する改善された方法をも有利に提供しうる。

【0059】

本発明の鼻腔投与製剤で使用されるpH調節剤は、製剤のpHを、約3から6の範囲にあるpHをもたらす又は上記pHに調節する任意の薬学的に許容されるpH調節剤でありうる。本発明の鼻腔投与製剤が、約3から6の範囲にあるpHで製剤化される場合、製剤、特に活性剤は、薬学的安定性及び/又は貯蔵性の増大を有利に示しうる。例えば、本発明による鼻腔投与スプレー水性溶液で約3から6のpH範囲で製剤化された酒石酸リバスチグミンが、少なくとも3か月、好ましくは少なくとも6か月、更に好ましくは少なくとも1年、更にいっそう好ましくは少なくとも2年等の長期間にわたって薬学的に安定であることが驚くべきことに見出された。更に、本発明による約3から6の範囲にあるpHを有する鼻腔投与製剤を製剤化することは、溶液中の活性剤を可溶化する上で有利に助けになりうる。したがって、pH調節剤は、製剤のpHを、約3から6の範囲にあるpHをもたらす又は上記pHに調節する鼻腔投与製剤での使用及び投与に適切な任意の薬剤でありうる。一又は複数の実施形態では、本発明によるpH調節剤は、緩衝剤でありうる。一又は複数の他の実施形態では、pH調節剤は、組成物の他の成分と適合性があり、製剤のpHを、約3から6の範囲にあるpHに調節する任意の薬学的に許容される酸性化剤又はアルカリ化剤でありうる。本発明による適切なpH調節剤としては、限定されないが、有機酸及びそれらの対応する塩、鉱酸、リン酸のアルカリ金属塩、炭酸のアルカリ金属塩、ホウ酸のアルカリ金属塩、アルカリ金属水酸化物、塩基、並びにその混合物が挙げられる。一又は複数の実施形態では、pH調節剤は、乳酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、酢酸、塩酸、硝酸、及びそれらの対応する塩、メタリン酸ナトリウム又はメタリン酸カリウム、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム、酢酸ナトリウム又

は酢酸カリウム、アンモニア、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、並びにその混合物から選択される。一又は複数の他の実施形態では、pH調節剤は、緩衝剤でありうる。特に、本発明による緩衝剤は、酸及びその酸の対応する塩等の塩を含みうる。適切な緩衝剤としては、限定されないが、クエン酸、リン酸、酢酸、及びグリシネート緩衝剤が挙げられ、ここで、緩衝剤は、製剤のpHを、約3から6の範囲にあるpHに調節又は維持する。

【0060】

上に記載したとおり、本発明によるpH調節剤は、製剤のpHを、約3から約6の範囲にある、好ましくは約3から5の範囲にある、更に好ましくは約3から4の範囲にあるpHをもたらす又は上記pHに調節する任意の薬剤でありうる。他の実施形態では、本発明によるpH調節剤は、製剤のpHを、約3、約3.4、約3.5、約3.6、約3.7、約3.8、約4、約4.5、約5、約5.5又は約6のpHをもたらす又は上記pHに調節する薬剤である。一又は複数の実施形態では、pH調節剤は、クエン酸緩衝剤である。いくつかの実施形態では、クエン酸緩衝剤は、クエン酸及び、クエン酸ナトリウム等のクエン酸塩を含みうる。特に、緩衝剤は、組成物全体の約0.01質量%から約1質量%を構成しうる。更に他の実施形態では、pH調節剤は、クエン酸等の有機酸単独である。

10

【0061】

本発明の鼻腔投与製剤は、増粘剤も含みうる。増粘剤の使用が、投与、特に鼻腔投与スプレーとしての投与の簡便さに有害な影響を及ぼすことなく、鼻粘膜への製剤の付着が改善されることをもたらしうる。更に、増粘剤は、有利に、活性剤の経鼻吸収を改善し、鼻粘膜での製剤の滞留時間を増大させ、及び/又は鼻の通路の粘膜毛様体クリアランスを介した製剤の損失を低減させうる。したがって、増粘剤の使用は、有利に、増強された生物学的利用可能能及び/又は所望の活性剤の徐放をもたらしうる。

20

【0062】

一又は複数の実施形態では、本発明による増粘剤は、任意の薬学的に許容される、当業者に知られている鼻粘膜容認性賦形剤でありうる。本発明による増粘剤は、粘膜での活性成分の放出制御に有利に寄与しうる。本発明による適切な増粘剤としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシ-エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム；ポリアクリル酸ポリマー、ポリヒドロキシエチルメチルアクリレート；ポリエチレンオキシド；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール、トラガント、アルギン酸ナトリウム、アラヤガム(araya gum)、グアーガム、キサンタンガム、レクチン、水溶性デンプン、ゼラチン、ペクチン、及びキトサンが挙げられる。特に、増粘剤は、USPボビドン又はPVPとも称されるポリビニルピロリドンでありうる。

30

【0063】

一又は複数の実施形態では、本発明の製剤は、鼻腔投与スプレーとしての製剤の投与に有害な影響を及ぼすことなく、鼻粘膜への製剤の付着を改善する量の増粘剤を含みうる。特に、一又は複数の実施形態では、増粘剤は、組成物全体の約0.1質量%から約2質量%を構成しうる。好ましくは、増粘剤は、組成物全体の約0.25質量%から約1.5質量%を構成しうる。更に好ましくは、増粘剤は、組成物全体の約0.5質量%から約1質量%を構成しうる。

40

【0064】

一又は複数の実施形態では、本発明による鼻腔投与組成物は、感覚剤を更にも含む。感覚剤を含めることによって、患者に、使用時に感覚フィードバックを提供しうるが、それは、患者に、投与されたことを認識させ、患者が投与のことを思い起こす助けになりうる。例えば、感覚剤は、用量が鼻の通路内の正しい位置に送達されたという直接フィードバックを患者に提供しうる。特に、いくつかの態様では、感覚剤は、粘膜の感触、心地よい芳香(匂い)及び魅力ある風味を提供しうる。例えば、感覚剤が、鼻腔投与製剤で送達される場合、少量の残渣製剤が、鼻咽頭に向かって鼻の通路の粘膜毛様体クリアランスにより除去され、最終的に飲み込まれて、心地よい風味を提供しうる。感覚剤を含めることに

50

10

20

30

40

50

一又は複数の実施形態では、本発明による鼻腔投与水性製剤は、活性剤、例えば、リバスチグミン遊離塩基の少なくとも60%と等価な絶対的生物学的利用能を有利に提供しうる。本明細書で使用される場合、用語「生物学的利用能」又は「生物学的に利用可能な」は、一般に、特定の活性剤の全身循環への吸収の速度及び範囲、更に詳細には、特定の活性剤が、作用の部位で利用可能になるか、又は薬物生成物から吸収され、作用の部位で利用可能になる速度及び範囲を反映することが意図される速度又は測定値を指す。例えば、本発明の鼻投与のための組成物からの特定の活性剤の吸収の範囲及び速度は、全身循環での上記活性剤の時間濃度曲線により反映されうる。測定及び計算目的に関して、生物学的利用能は、全身循環（すなわち、血流）に到達する活性剤の投与された用量の画分を意味する。それは、0%（活性剤なし）から100%（投与された活性剤全て）の範囲でありうる。絶対的生物学的利用能は、静脈内（IV）用量に対して全身循環に到達する製剤から得られる活性剤の量である。IV用量は、活性剤が全身循環に直接注入されるので、100%の生物学的利用能であると想定される。絶対的生物学的利用能（F）は、 AUC_0 。鼻を AUC_0 。IV（ここで、 AUC_0 。は、それぞれ、等価な鼻及びIV用量についてのゼロから無限な時間までの活性剤の血液血漿中濃度時間プロファイルの曲線下面積である）で割ることにより計算できる。したがって、一又は複数の実施形態では、本発明による鼻腔投与水性製剤は、活性剤の少なくとも60%と等価な絶対的生物学的利用能、好ましくは、活性剤の少なくとも65%と等価な絶対的生物学的利用能、更に好ましくは、活性剤の少なくとも70%と等価な絶対的生物学的利用能、更にいっそう好ましくは、活性剤の少なくとも75%と等価な絶対的生物学的利用能、更にいっそう好ましくは、活性剤の少なくとも80%と等価な絶対的生物学的利用能。

的利用能、最も好ましくは、活性剤の少なくとも85%と等価な絶対的生物学的利用能を有利にもたらしうる。理論に結び付けられることを希望しないで、当業者は、例えば、全般的健康、固有の薬物クリアランス速度及び投与される薬物の特性を含めた因子により、個々の患者の間で、特定の薬物が本発明による鼻腔投与水性製剤として投与されるときにその絶対的生物学的利用能にある程度

のばらつきが存在しうることを認識するであろう。したがって、いくつかの実施形態では、本発明による鼻腔投与製剤は、特に、生物学的利用能におけるばらつきでの程度が観察されるか、又は要求される場合、有効な投薬範囲の範囲内、それ未満及びそれを超える範囲に改善された個々の投薬調節を有利に提供しうる。例えば、リバスチグミンの固有クリアランス (CL) が、アルツハイマー病患者で4倍までに変動することが認識されている (Hossainら、2002)。したがって、本明細書に記載される鼻腔投与製剤が、要求される場合、柔軟な個々の投薬調節を有利に可能にする。

【0068】

更に、一又は複数の実施形態では、本発明による鼻腔投与水性製剤は、改善した用量応答を、すなわち例えば吸収の程度、吸収の速度、及び/又は作用若しくは有効性の期間に関して有利にもたらしうる。本明細書で使用される場合、生物学的等価性は、2つ以上の代替剤形での活性剤は、同じ相対的速度及び同じ相対的范围での全般的循環に達する、すなわち、2つの代替的剤形の投与により得られる特定の活性剤の血漿又は血清レベルプロファイルが、実質的に類似することを意味することが理解される。更に、当業者は、特定の活性剤の吸収の相対的速度及び程度が、例えば、最大血漿中濃度 (C_{max})、最大血漿中濃度までの時間 (T_{max})、治療的血漿中濃度 (C_{ther})、平均血漿中濃度 (C_{avg}) 及び/又は治療的血漿中濃度が、特定の用量の投与に続いて維持 (T_{maint}) される時間の長さを含めた測定範囲により特徴付けられうることを認識するであろう。

【0069】

一又は複数の実施形態では、本発明による鼻腔投与水性製剤は、少なくとも約3000pg/mL、好ましくは約4000pg/mL、更に好ましくは約5000pg/mLの最大治療的リバスチグミン血漿中濃度 (C_{max}) を提供しうる。更に、一又は複数の更なる実施形態では、最大リバスチグミン血漿中濃度までの時間 (T_{max}) が、3時間未満、更に好ましくは2時間未満、更にいっそう好ましくは1.5時間未満、更にいっそう好ましくは1.25時間未満であり、続いて時には初回用量の投与は、ゼロ時間に等しい。更に、一又は複数の他の実施形態では、本発明による鼻腔投与水性製剤は、約2000pg/mLから約20,000pg/mL、好ましくは約2500pg/mLから約15,000pg/mL、更に好ましくは約3500pg/mLから約10,000pg/mL、更にいっそう好ましくは約4000pg/mLから約8,000pg/mLの範囲にある治療的リバスチグミン血漿中濃度 (C_{ther}) を提供しうる。一又は複数の他の実施形態では、本発明による鼻腔投与水性製剤は、約500pg/mLから約20,000pg/mLの範囲にある平均血漿中濃度 (C_{avg}) を提供することができ、 C_{avg} は、特定の時間間隔にわたるAUC (AUC_{0-6h}) を予測投薬間隔で割ることにより計算される。更に、一又は複数の更なる実施形態では、約2000pg/mLから約20,000pg/mLの範囲にある治療的リバスチグミン血漿中濃度 (C_{ther}) は、少なくとも4時間、好ましくは少なくとも4.5時間、更に好ましくは少なくとも5時間、更にいっそう好ましくは少なくとも5.5時間、更にいっそう好ましくは6時間の期間維持され (T_{maint})、続いて時には初回用量の投与は、ゼロ時間に等しい。治療的リバスチグミン血漿中濃度 (C_{ther}) が、反復用量が順次投与される例えば、少なくとも8時間、好ましくは少なくとも10時間、更に好ましくは少なくとも12時間の更に長期間維持されうる (T_{maint}) であることが当業者により理解されるであろう。例えば、治療的リバスチグミン血漿中濃度 (C_{ther}) は、反復用量が、初回用量が投与された少なくとも4時間後、好ましくは少なくとも4.5時間後、更に好ましくは少なくとも5時間後、更に好ましくは少なくとも5.5時間後、更に好ましくは少なくとも6時間後投与される、12時間の期間維持されうる (T_{maint})。更に別の実施形態では、約2000pg/mLから約20,000pg/mLの範囲にある治療的リバスチグミン血漿中濃度 (C_{ther}) は、起きている時間の間維持されうる (T_{maint})。有利には、記載されるとおりの C_{max} 、 C_{avg} 、 C_{ther} 、 T_{max} 及び/又は T_{maint} を有する鼻腔投与製剤は、アルツハイマー病等

の特定の神経変性障害に関連した症状の1つ又は複数を軽減又は処置しうる。更に他の実施形態では、記載されるとおりの C_{max} 、 C_{avg} 、 C_{ther} 、 T_{max} 及び/又は T_{maint} は、アルツハイマー病等の特定の神経変性障害についての徐放処置を提供しうる。一又は複数の実施形態では、絶対的生物利用可能性(F)及び T_{maint} は、 C_{max} の C_{ther} に対する比を最小にしながら有利に最大化されうる。

【0070】

いくつかの実施形態では、本発明による鼻腔投与組成物は、抗酸化剤、界面活性剤、共溶媒、接着剤、安定化剤、モル浸透圧濃度調節剤、保存剤、透過エンハンサー (penetration enhancer)、キレート剤、甘味剤、香味剤、風味封鎖剤、又は着色剤を更に含みうる。更に、本発明による鼻腔投与製剤のいくつかの薬剤 (agent) 又は成分は、例えば、pH調節剤及びモル浸透圧濃度調節剤の両方として、又は感覚剤及び共溶媒の両方として同時に作用しうる。例えば、エタノールが、本発明による感覚剤として使用される場合、それは、透過エンハンサー及び/又は共溶媒として更に機能しうる。鼻腔投与製剤のある薬剤又は成分が、特定の機能に関して本明細書に記載されている場合、それは、単独機能のみに限定されるわけではない。薬剤又は成分が、代替又は複数の機能を追加して行いうことは当業者に理解されよう。

10

【0071】

本発明による鼻腔投与組成物が、共溶媒を含む場合、共溶媒は、任意の薬学的に許容される共溶媒でありうる。本発明による共溶媒としては、限定されないが、アルコール、ポリビニルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びその誘導体、グリセロール、ソルビトール、ポリソルベート、エタノール並びにその混合物を挙げることができる。特に、本発明による共溶媒は、グリセロール、プロピレングリコール及びその混合物から選択される。更に他の実施形態では、共溶媒は、組成物全体の約1体積%から約60体積%、好ましくは組成物全体の約2から約50体積%、更に好ましくは約3から約40体積%、更にいっそう好ましくは約5から約35体積%を構成しうる。いくつかの実施形態では、本発明による感覚剤は、例えば、共溶媒又は透過エンハンサーとして追加的に作用しうる。

20

【0072】

本発明による鼻腔投与組成物が、保存剤を含む場合、保存剤は、任意の薬学的に許容される保存剤から選択されうる。一又は複数の実施形態では、保存剤は、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸ナトリウム、フェニルエチルアルコール、及びベンゼトニウムから選択されうる。更に特に、保存剤としては、ベンジルアルコール又は安息香酸ナトリウムを挙げることができる。一又は複数の実施形態では、保存剤は、組成物全体の約0.1質量%から約5質量%、好ましくは組成物全体の約0.2から約3質量%、更に好ましくは約0.3質量%から約1質量%を構成しうる。更に他の実施形態では、本発明による鼻腔投与組成物は、保存剤を含有しない。

30

【0073】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるリバスチグミンを含む鼻腔投与組成物を、他の従来の薬物の代替又は置換としてそれを必要とする人に投与しうることが予想される。他の実施形態では、本発明によるリバスチグミンを含む鼻腔投与組成物を、従来の薬物に対する補足又は付加物としてそれを必要とする対象に投与しうることが予想される。更に他の実施形態では、本発明によるリバスチグミンを含む鼻腔投与組成物を、補助療法の不在下でそれを必要とする人に投与しうることが予想される。更に他の実施形態では、本発明によるリバスチグミンを含むその鼻腔投与組成物を、行動又は認知療法と合わせて、又はそれらに対する補助としてそれを必要とする人に投与しうることが予想される。

40

【0074】

従来の薬物を、本発明によるリバスチグミンを含む鼻腔内組成物に置換することは、特に従来の薬物が、1つ又は複数の有害事象 (例えば、吐気、嘔吐、下痢) に関連する場合、有利でありうる。薬物の例は、当業者に知られており、限定されないが、リバスチグミ

50

ンを含む経口で利用可能な全身性薬物、及びリバスチグミンを含む経皮パッチが挙げられる。

【0075】

他の実施形態では、本発明によるリバスチグミンを含む鼻腔投与組成物を、それを必要とする対象に、個別の期間、他の薬物と一緒に投与して、特定の症状に対処しうる。更に他の実施形態では、それを必要とする人は、治療期間のあいだ、リバスチグミンを含む鼻腔投与組成物及び1つ又は複数の追加の薬物（順次又は組み合わせて投与される）の両方で治療されうる。例えば、添加剤又は相乗的治療効果が望まれるそのような組合せ療法は、特に有用でありうる。

【0076】

障害又は疾患に関して「治療する(treat)」、「治療すること(treating)」又は「治療(treatment)」は、障害又は疾患の原因及び/又は影響を軽減又は阻止することを指す。本明細書で使用される場合、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、1つ又は複数の療法（例えば、本発明の化合物又は組成物等の1つ又は複数の治療剤）の投与から生じる、状態の進行、重症度、及び/若しくは期間の減少若しくは改善、又は上記状態の1つ若しくは複数の症状の改善（例えば、1つ又は複数の識別できる症状）（すなわち、状態を「治癒」することがない「管理」）を指す。特定の実施形態では、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、本明細書に記載の状態の少なくとも1つの測定可能な身体的パラメーターの改善を指す。他の実施形態では、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、例えば、識別できる症状の安定化により身体的に、若しくは例

10

20

【0077】

本明細書で使用される場合、用語「防止すること(preventing)」及び「予防(prophylaxis)」は、疾患又は障害の1つ又は複数の症状の出現を回避する又は未然に防ぐために予め薬物を投与することを指す。医療業界での当業者は、用語「防止する」が絶対的用語でないことを認識する。医療業界では、それは、状態の可能性若しくは重篤度、又は状態の症状を実質的に軽減するための薬物の予防的投与を指すことと理解され、これが、この開示で意図される意味である。この分野での標準教科書、医師用添付文書集(Physician's Desk Reference)で使用されるとおり、障害又は疾患に関して用語「防止する(prevent)」、「防止すること(preventing)」及び「防止(prevention)」は、疾患又は障害が、それ自体を十分に現れる前に、疾患又は障害の原因、影響、症状又は進行を回避することを指す。

30

【0078】

本明細書で使用される場合、用語「治療的等価物」又は「治療的に等価な」は、同じ臨床的効果及び安全性プロファイルを生じ、並びに/又は経口で利用可能な組成物等の他の全身性処置に対する薬学的等価物である鼻投与のための組成物を指す。例えば、リバスチグミンを含む治療的に等価な鼻腔投与組成物は、経口で利用可能な組成物等の他の全身性処置より低い投薬強度で実質的に同じ有効性及び毒性をもたらしうる。

【0079】

本発明の鼻腔投与組成物は、治療に有効な量でそれを必要とする人に投与される。いくつかの実施形態では、治療に有効な量は、治療的に有効な量又は予防的に有効な量である。本明細書で使用される場合、用語「治療に有効な量」は、リバスチグミンを含めたアセチルコリンエステラーゼ阻害剤等の活性化合物、又はアルツハイマー病により引き起こされる認知症等の特定の神経変性障害に関連した症状を処置又は軽減するために十分な医薬剤の量を意味する。投与されるべき化合物の治療に有効な量は、このような考慮により決まり、疾患若しくは障害又は1つ若しくは複数のその症状を改善、治癒又は処置するのに必要な漸増最大耐量(incremental maximum tolerated dose)又は最小量のいずれかである。用語「予防に有効な量」は、疾患若しくは障害を獲得する機会を防止若しくは実質的に減らす上で、又はそれが獲得される前に疾患若しくは障害の重症度を減少させる上で

40

50

、又は症状が発生する前に1つ若しくは複数のその症状の重症度を減少させる上で有効な量を指す。大まかに、予防的措置は、一次予防（疾患又は症状の発生を防止すること）及び二次予防（それにより、疾患又は症状は、すでに発生し、患者は、この過程の悪化に対して保護される）に分けられる。

【0080】

本明細書で使用される場合、用語「有効な量」は、所望の投薬計画により投与された場合、所望の治療活性をもたらす化合物の量に関する。適切な投薬は、1回につき、体重1kg当たり約0.1ngから体重1kg当たり100gの範囲内にある。投薬は、1回につき、体重1kg当たり1mgから1000mgの範囲にあるような1回につき、体重1kg当たり1 μ gから10gの範囲にありうる。一実施形態では、投薬は、1回につき、体重1kg当たり1mgから500mgの範囲にありうる。別の実施形態では、投薬は、1回につき、体重1kg当たり1mgから250mgの範囲にありうる。更に別の実施形態では、投薬は、1回につき、体重1kg当たり1mgから200mgの範囲、例えば1回につき、体重1kg当たり50mgまででありうる。

10

【0081】

投薬は、分、時間、日、週、月若しくは年の間隔で、又はこれらの期間のいずれか1つにわたり継続的に行いうる。適切な投薬間隔としては、24時間、12時間、8時間、6時間、4時間、3時間、2時間、1時間、30分又は15分が挙げられる。特に、本発明による鼻腔投与組成物は、12時間、8時間、6時間又は4時間の間隔で投与されうる。更に他の実施形態では、投薬は、起きている時間又は寝ている時間の間のみに行いうる。投薬が、起きている時間に行い場合、例えば、用量は、アルツハイマー病により引き起こされる認知症等の特定の神経変性障害と関連した症状を処置又は軽減するのに十分な量でありうる。活性剤が1つ又は複数の副作用に関連する場合、投薬は特定の疾患又は障害の症状を処置又は軽減するのに十分な間隔で行うことができ、関連した副作用を同時に最小限にするか、又は減少させうる。一又は複数の実施形態では、投与されるべき活性剤が、アルツハイマー病により引き起こされる認知症の処置のためのリバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩である場合、投薬は、睡眠パターンの乱れ等の副作用を低減するために起きている時間の間のみにより有利に行いうる。睡眠パターンの乱れは、寝ている時間を必然的に含む24時間の継続期間のあいだ存在するリバスチグミン経皮パッチの投与と関連している。一又は複数の実施形態では、本発明による鼻腔投与製剤は、アルツハイマー病及びパーキンソン病に関連した認知症の治療について有効な用量を送達しながら、望ましくないコリン作用性負荷及び睡眠の妨害を有利に最小化しうる、調節可能で個人に合わせた投薬、特に起きている時間のあいだの投薬を提供しうる。

20

30

【0082】

本発明の化合物、組成物又は製剤に関して、用語「投与する(administer)」、「投与すること(administering)」又は「投与(administration)」は、治療を必要とする動物の全身に活性剤を導入することを意味する。本発明による活性剤が、1つ又は複数の他の活性剤と組み合わせて提供される場合、「投与」及びその変法は、各々、化合物及び他の活性剤の同時及び/又は順次導入を含むことが理解される。

【0083】

特定の実施形態では、70kgの成人ヒトに1日1回又は複数回投与するための化合物の有効な量は、単位剤形当たり約0.0001mgから約4000mg、約0.0001mgから約3000mg、約0.0001mgから約200mg、約0.001mgから約1500mg、約0.01mgから約1000mg、約0.1mgから約1000mg、約1mgから約1000mg、約1mgから約100mg、約10mgから約1000mg、又は約100mgから約1000mgの抽出物又は化合物を含みうる。

40

【0084】

特定の実施形態では、本発明の鼻腔投与組成物は、所望の治療効果を得るために1日1回又は複数回の1日当たり、対象の体重に対し約0.001mg/kgから約100mg/kg、約0.01mg/kgから約50mg/kg、約0.1mg/kgから約40mg/kg、約0.5mg/kgから約30mg/kg、約0.01mg/kgから約10mg/kg、約0.1mg/kgから約10mg/kg、及び約1mg/kgから約25mg/kgを送達するのに十分な投薬レベルでありうる。

50

【 0 0 8 5 】

適切な投薬量及び投薬計画は、担当医師により決定されることができ、治療される特定の状態、状態の重症度、並びに対象の全般的年齢、健康及び体重に左右されうる。本明細書に記載される用量範囲は、成人に対して提供される医薬組成物の投与のためのガイダンスを提供していることが理解されよう。投与されるべき量は、臨床医又は当業者によって決定されうる。

【 0 0 8 6 】

本発明の鼻腔投与組成物は、1つ又は複数の追加の治療剤との組合せ療法で使用される。活性剤が、別個の投薬製剤にある1つより多い活性剤との組合せ療法については、活性剤は、別個に、又は合わせて投与されうる。更に、1つの要素の投与は、他の薬剤の投与より前、投与と同時に、又は投与より後でありうる。

10

【 0 0 8 7 】

他の薬剤と同時投与 (co-administer) される場合、第二の剤の「有効な量」は、使用される薬物のタイプに左右される。適切な投薬は、承認された薬剤について知られており、対象の状態、治療される状態のタイプ、及び使用される化合物、抽出物又は組成物の量により当業者により調節される可能性がある。量が明確に言及されていない場合には、有効な量が見込まれるにちがいないであろう。例えば、本明細書に記載される化合物を、約0.01から約10,000mg/kg体重/日、約0.01から約5000mg/kg体重/日、約0.01から約3000mg/kg体重/日、約0.01から約1000mg/kg体重/日、約0.01から約500mg/kg体重/日、約0.01から約300mg/kg体重/日、約0.01から約100mg/kg体重/日の間の投薬範囲で対象に投与しうる。

20

【 0 0 8 8 】

本明細書で使用される場合、語句「組合せ療法 (combination therapy)」は、例えば、第一の量の明細書に記載されるとおりのリバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、及び第二の量の追加の適切な治療剤を使用して、有効な量を投与することを指すと理解される。

【 0 0 8 9 】

特定の実施形態では、リバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、及び追加の治療剤は、各々、有効な量で投与される (すなわち、各々、単独で投与される場合に治療的に有効である量で)。他の実施形態では、リバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、及び追加の治療剤は、各々、単独で治療効果をもたらさない量 (治療量以下の用量) で投与される。更に他の実施形態では、リバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩は、有効な量で投与されうる一方で、追加の治療剤は、治療量以下の用量で投与される。更に他の実施形態では、リバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩は、治療量以下の用量で投与されうる一方で、追加の治療剤は、有効な量で投与される。

30

【 0 0 9 0 】

本明細書で使用される場合、用語「組み合わせて (in combination)」又は「同時投与 (co-administration)」は、1より多い治療剤 (例えば、1つ又は複数の予防的及び/又は治療剤) の使用を指して相互交換的に使用されうる。その用語の使用は、治療剤 (例えば、予防剤及び/又は治療剤) が、それを必要とする人に投与される順序を限定しない。

【 0 0 9 1 】

同時投与は、単独の医薬組成物で、例えば、固定比で第一及び第二の量を有する鼻腔投与スプレーによる等の、基本的に同時の手段による第一及び第二の量の治療的化合物の投与を含む。更に、このような同時投与は、いずれかの順序での順次の手段における各化合物の使用も含む。同時投与が、第一の量のリバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、及び第二の量の追加の治療剤の別個の投与を含む場合、それらは、所望の治療効果を有するように、時間的に十分に接近して投与される。例えば、所望の治療効果を生じうる各投与の間の期間は、数分から数時間の範囲であることができ、効能、溶解性、生物学的利用能、血漿半減期、及び動的プロファイル等の各化合物の特性を考慮して決定されうる。例えば、リバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩、及び第二の治療剤は、互いに約24時間以内に、互いに約16時間以内に、互いに約8時間以内に、互いに約4時間以内に、互

40

50

いに約1時間以内に、互いに約30分以内に、互いに約15分以内に、互いに約10分以内に又は互いに約5分以内のいずれかの順序で投与されうる。

【0092】

リバスチグミン又は薬学的に許容されるその塩が、追加の治療剤と共に投与される一又は複数の実施形態では、その薬剤は、所望の治療成果をもたらす任意の治療剤でありうる。特に、追加の治療剤は、シグマ-1受容体アゴニスト、NMDAアンタゴニスト、ニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニスト及びその組合せから選択されうる。特に、本発明によるシグマ-1受容体アゴニストとしては、デキストロメトルフアン、又は臭化水素酸デキストロメトルフアンを含めた薬学的に許容されるその誘導体が挙げられ、本発明によるNMDAアンタゴニストとしては、メマンチン、イフェンプロジル、又は塩酸メマンチン及び酒石酸イフェンプロジルを含めた薬学的に許容されるその誘導体が挙げられ、本発明によるニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニストとしては、エンセニクリン又は、塩酸エンセニクリンを含めた薬学的に許容されるその誘導体を挙げるができる。

10

【0093】

シグマ-1受容体アゴニストは、認知障害を軽減し、神経の損傷を減少させることが認識され、それによりアルツハイマー病の治療で有用な薬剤と考えられている。米国特許第4,806,543号には、アルツハイマー病及び他の神経変性障害の治療における神経保護剤としてデキストロメトルフアンの使用が記載されているが、経口投与形態としてのその実際の使用は、有害な精神活性への影響を有する可能性があるデキストロメトルフアンに対するその広範な初回通過代謝により限定されてきた (Moghadamnia AA.ら、2003、Zawertailo LA.ら、2010; Miller SC., 2011)。更に、高用量において、経口デキストロメトルフアンは乱用傾向リスクを示す (Miller SC., 2005)。経口キニジンを経口デキストロメトルフアンに添加することは、デキストロメトルフアンに対する初回通過代謝を減少させることが知られている一方、心臓の有害事象の危険が増大することの追加の欠点を有する (Zawertailo LA.ら、2010、Zawertailo LA., 2011)。したがって、いくつかの態様では、本発明は、同時、順次、又は別個の鼻腔内投与によるリバスチグミンと組み合わせたデキストロメトルフアンの組成物及び使用を提供する。鼻腔内投与によるリバスチグミンと組み合わせたデキストロメトルフアンの全身性送達は、特定の神経変性障害のコア症状、例えばアルツハイマー病又はパーキンソン病に関連した症状の1つ又は複数を有利に減少又は軽減させる。

20

30

【0094】

NMDAアンタゴニストは、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体での作用を阻害する化合物のクラスである。N-メチル-D-アスパラギン酸受容体は、NR2Bサブユニットを介してグルタミン酸系で役割を果たすことが認識され、標的として、アルツハイマー病又はパーキンソン病等の神経変性疾患の治療に対する代替的アプローチを提供すると考えられる。NMDAアンタゴニストは、解離麻酔と呼ばれる状態を典型的に誘導する。本発明による適切なNMDAアンタゴニストとしては、メマンチン、イフェンプロジル又は、塩酸メマンチン及び酒石酸イフェンプロジル等の薬学的に許容されるその誘導体を挙げるができる。メマンチンは、中程度から重度のアルツハイマー病に関連した症状を軽減することが認識されているが、アセチルコリン受容体での非競合的アンタゴニスト (nAChRs) として活性を有するとも考えられる。イフェンプロジルは、NMDA受容体のNR2Bサブユニットで活性を示すことが示され (Schepmann D.ら、2010)、アルツハイマー病等の神経変性疾患と関連した症状を軽減しうる。米国特許第5,543,421号には、1日1mg程度の低い用量で、患者における中枢神経変性疾患を治療するためのイフェンプロジルの使用が記載されている。中性酒石酸塩及び酸性酒石酸塩を含めた適切なイフェンプロジル塩が、米国特許第3,509,164号に最初に記載されている。理論に結び付けられることを希望しないで、イフェンプロジル等のNMDAアンタゴニストに関する選択性の欠如についての懸念は、鼻腔内送達等の低用量全身療法によって回避されうることが考えられる (Mony L.ら、2009)。したがって、いくつかの態様では、本発明は、同時、順次、又は別個の鼻腔内投与によるリバスチグミンと組み合わせたNMDAアンタゴニストの組成物及び使用を提供する。鼻腔内投与によるリバス

40

50

チグミンと組み合わせたメマンチン、イフェンプロジル、又は塩酸メマンチン及び酒石酸イフェンプロジル等の薬学的に許容されるその誘導体を含めたNMDAアンタゴニストの全身送達、特定の神経変性障害のコア症状、例えば、アルツハイマー病又はパーキンソン病に関連した症状の1つ又は複数を有利に減少又は軽減しうる。

【0095】

ニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニストは、中枢神経系、末梢神経系、骨格筋、及びそれらの組合せにおいて、ニコチン酸アセチルコリン受容体に結合する化合物のクラスである。ニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニストは、アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症、及び注意欠陥多動性障害を含めた中枢神経系障害の治療のための適切な候補と考えられる。特に、ニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニスト、特にアルファ-7ニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニストの使用は、アルツハイマー病を有する患者で認知機能を改善すると考えられる (Posadas I.ら、2013)。本発明による適切なニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニストとしては、エンセニクリン、又は塩酸エンセニクリンを含めた薬学的に許容されるその誘導体が挙げられる。ニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニストの鼻腔内送達は、米国特許第8,710,227号に記載されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。したがって、いくつかの態様では、本発明は、同時、順次、又は別個の鼻腔内投与によるリバスチグミンと組み合わせたニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニストの組成物及び使用を提供する。鼻腔内投与を介したリバスチグミンと組み合わせたエンセニクリン、又は塩酸エンセニクリン等の薬学的に許容されるその誘導体を含めたニコチン酸アセチルコリン受容体アゴニストの全身送達は、特定の神経変性障害のコア症状、例えば、アルツハイマー病又はパーキンソン病に関連した症状の1つ又は複数を有利に減少又は軽減させうる。

【0096】

リバスチグミンが、追加の治療剤と組み合わせて投与される場合、第二の薬剤は、上に記載されるとおりの所望の治療活性をもたらす任意の「有効な量」で投与されうる。追加の治療剤の適切な投薬量及び投薬計画は、担当医師によって決定されることができ、治療される特定の状態、状態の重症度、並びに対象の全般的年齢、健康及び体重に左右される。本明細書に記載されている用量範囲は、成人に対して、提供される医薬組成物の投与についてのガイダンスを提供すると理解されよう。投与されるべき量は、臨床医又は当業者により決定されうる。

【0097】

例えば、リバスチグミンと組み合わせて使用されるべきデキストロメトルフアン of 適切な全身用量は、シグマ1受容体アゴニストとしてのデキストロメトルフアンの効能に基づいて到達されうる。特に、デキストロメトルフアンは、ラットの脳を用いた結合試験で、20nMの解離常数 (K_d) を有すると認められており、これは約5.4ng/mLのデキストロメトルフアンと等価である (Klein及びMusacchio、1992)。更に、デキストロメトルフアンの物理化学的特性は、血液脳関門を容易に横切ることを有利にも可能にする。例えば約5.4ng/mLの平均標的血漿中濃度及び約23mL/分/kgの全身クリアランス (Kukanich及びPapich、2004; Davies及びMorris、1993) を仮定すると、遊離塩基としてデキストロメトルフアンの有効な全身用量は、1日当たり約1から約25mg、好ましくは1日当たり約3から約20mg、更に好ましくは1日当たり約5から約18mg、特に1日当たり約10から約15mgの範囲にあり、例えば、1日当たり約12mgでありうる。

【0098】

したがって、一又は複数の実施形態では、本発明は、リバスチグミン及びデキストロメトルフアン、又は臭化水素酸デキストロメトルフアンを含めた薬学的に許容されるその塩を含む鼻腔投与組成物であって、デキストロメトルフアンが、組成物全体の約0.5から約15質量%、好ましくは組成物全体の約1から約10質量%、更に好ましくは、組成物全体の約1から約7質量%、特に組成物全体の約2から約5質量%の量である、鼻腔投与組成物を提供する。

【0099】

10

20

30

40

50

一又は複数の他の実施形態では、本発明は、リバスチグミン及びエンセニクリン、又は塩酸エンセニクリンを含めた薬学的に許容されるその塩を含有する鼻腔投与組成物であって、エンセニクリンが、組成物全体の約0.25から約7質量%、好ましくは組成物全体の約0.5から約4質量%、更に好ましくは組成物全体の約1から約3質量%の量である、鼻腔投与組成物を提供する。

【0100】

イフェンプロジルに関して、低用量経口投薬製剤としてのその使用は、かなりの初回通過代謝を受けること、及び末梢血管疾患を治療する際の毎日40から60mg経口で、又は毎日15mg i.v.で等の高用量において付随する血管拡張剤効果によって制限されている（Falck E.ら、2014；Saitoh K.ら、1987、Martindale第35版、1179.2頁）。イフェンプロジルの鼻腔内送達は、1つ又は複数のこれらの欠陥に有利に対処しうる。したがって、一又は複数の更なる実施形態では、本発明は、リバスチグミン、及びイフェンプロジル又は酒石酸イフェンプロジルを含めた薬学的に許容されるその塩を含む鼻腔投与組成物であって、イフェンプロジルが、組成物全体の約0.001から約5質量%、好ましくは組成物全体の約0.005から約2質量%、更に好ましくは組成物全体の約0.01から約1質量%、特に組成物全体の約0.1から約0.5質量%の量である鼻腔投与組成物を提供する。

【0101】

更に、リバスチグミンと組み合わせたデキストロメトルファンの鼻腔内送達は、デキストロメトルファン単独の経口送達と比較した場合に、改善された生物学的利用能をもたらす（Moghadamnia AA.ら、2003）。

【0102】

本発明の鼻腔投与組成物は、単回用量又は一連の投薬量で投与されうる。組成物が単独で投与されることが可能である一方で、いくつかの実施形態では、それを薬学的製剤として提示することが好ましい可能性がある。

【0103】

一又は複数の実施形態では、本発明による鼻腔投与組成物は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、又は懸濁液として調製されうる。特に、本発明の組成物は、水性溶液又は懸濁液として調製されうる。一又は複数の実施形態では、本発明は、鼻腔内投与のためのリバスチグミンを含む水性溶液を提供する。本発明の製剤が、水性溶液又は懸濁液である場合、製剤は、組成物全体の50質量%より多い、好ましくは組成物全体の約60質量%より多い、更に好ましくは組成物全体の約70質量%より多い、更に好ましくは、組成物全体の約80質量%より多い量で水を含みうる。更に他の実施形態では、本発明の製剤が、水性溶液又は懸濁液である場合、製剤は、組成物全体の約80質量%から約99質量%、更に好ましくは、組成物全体の約85質量%から約98質量%の範囲の水を含みうる。

【0104】

活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、及びごま油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにその混合物等の可溶化剤及び乳化剤等の当業界で一般に使用される不活性希釈剤を含みうる。不活性希釈剤に加えて、鼻腔投与組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香味剤並びに香料等のアジュバントを含みうる。追加の不活性希釈剤は、先に記載されるとおり本発明の範囲内で例えば、透過エンハンサー、増粘剤、又は共溶媒としても作用しうるということが認められる。

【0105】

担体が使用される場合、担体は、組成物の他の成分と適合性があり、対象に有害でないという意味で薬学的に「許容される」ものであるべきである。

【0106】

薬学的鼻腔投与組成物剤の製剤及び/又は製造における全般的考慮は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E. W. Martin(Mack Publishing Co.社、Easton、Pa.、1980)及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版(Lippincott Williams & Wilkins社、2005)に見ることができる。

【0107】

本発明による鼻腔内投与のための医薬組成物は、薬理学の当業界で知られる任意の方法により調製されうる。一般に、このような調製方法は、本発明の化合物(「活性成分」)を担体及び/又は1つ若しくは複数の他の補助成分と会合させる工程と、その後必要であれば及び/又は所望であれば、生成物を所望の単回又は複数回用量単位の形状にする及び/又はパッケージ化する工程とを含む。

10

【0108】

本明細書で使用される場合、「単位用量」は、予定量の活性成分を含む医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は、一般に、対象に投与されるであろう活性成分の投薬及び/又は、例えば、そのような投薬の2分の1若しくは3分の1などの投薬の都合のよい画分に等しい。

【0109】

本発明による製剤は、任意の適切な鼻腔内送達方法によりそれを必要とする人に投与されうる。鼻腔内投与のための適切な方法は、当業者に周知であろう。本明細書に開示される鼻腔投与組成物は、スプレー又は液滴として投与しうる。したがって、鼻腔投与製剤を含有する適切な市販のパッケージは、当業界で知られる任意のスプレー容器でありうる。一又は複数の実施形態では、本発明による製剤は、スプレーデバイス又は容器を介して投与されうる。本発明によるスプレーデバイスは、例えば、ボトル、ポンプ及び/又は作動装置を含む単回単位用量系又は複数回用量系でありうる。このようなスプレーデバイスは、市販され入手可能である。適切な市販のスプレーデバイスとしては、Nemera社、Aptar社、Bespak社、及びBecton-Dickinson社から入手可能なものが挙げられる。更に他の実施形態では、本発明による製剤は、米国特許第5,655,517号に記載されるような静電気スプレーデバイスによって投与されうる。本発明により鼻腔内に製剤を投与するための他の適切な手段としては、点滴器、シリンジ、絞り込みボトル、及び正確且つ反復可能な様式で鼻粘膜に液体を適用するための当業界で知られる任意の他の手段によることが挙げられる。

20

30

【0110】

組成物を投与するために使用されるスプレーデバイスは、単回使用定量スプレーデバイス、複数回使用定量鼻用スプレーデバイスを初めとした範囲にあり、各鼻孔に溶液を噴霧することに限定されないが、ブランジャー、シリンジ等からの穏やかな液体の流れとして、或いは単位用量若しくは複数回用量絞り込みボトルから、又は正確且つ反復可能な様式で液体を鼻粘膜に適用するための当業界で知られている他の手段からの液滴として投与されうる。

【0111】

一又は複数の実施形態では、本発明によるスプレーデバイスは、単回スプレー作動で、0.01から0.15mLの範囲においてある体積の液体を典型的には送達しうる。鼻用スプレー生成物についての典型的な投薬計画は、単独鼻孔(鼻孔(naris))に1回スプレーから各鼻孔(鼻孔(naris))に2回スプレーの範囲であってよい。同じ鼻孔(鼻孔(naris))の反復投薬も企てることができる。反復投薬スケジュールを含めた投薬スケジュールは、所望の薬物動態プロファイルを得るために変更しうるということが認識される。一又は複数の実施形態では、反復投薬は、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、又は24時間ごとに行いうる。特に、反復投薬は、起きている時間の間に行いうる。更に好ましくは、本発明による反復投薬は、起きている時間の間に2、4、6、又は8時間ごとに行いうる。

40

【0112】

50

1 回当たり投与されるリバスチグミンの量又は投与される組成物の全体積は、症状の特性及び重症度、患者の年齢、体重及び全般的健康等のような因子に左右される。更に他の実施形態では、反復投薬は、患者が、例えば、認知症の1つ又は複数の症状の軽減により初回用量に適切に応答しない場合に行いうる。いくつかの実施形態では、鼻腔投与医薬組成物は、約0.05から約20mg、約0.10から約15mg、約0.15から約6mg、約0.2から約5mg、約0.3から約3mg、約0.6から約2.5mg、約1から約2mg、約1.25から約1.75mgから選択されるリバスチグミンの単位用量を送達しうる。

【0113】

本発明の医薬組成物中の賦形剤、溶媒、希釈剤、塩、増粘剤、感覚剤、緩衝剤、及び/又は任意の追加の成分の相対量は、治療される対象の独自性（アイデンティティ）、サイズ及び/又は状態に応じて変わることが認められる。

10

【0114】

特定の実施形態では、単位投薬組成物は、本明細書で上に記載されるとおりの、活性成分の1日当たりの用量若しくは単位、1日当たりのサブ用量(sub-dose)、又はその適切な画分を含有するものである。

【0115】

本発明による鼻腔投与製剤は、キットに含まれることができる。キットは、例えば、リバスチグミン及び追加の薬剤(agent)を含むことができ、各々は、鼻腔内投与のために個々にパッケージ化若しくは製剤化されるか、又は組み合わせてパッケージ化若しくは製剤化される。したがって、リバスチグミンは、第一の容器中に存在してよく、キットは、第二の容器中に1つ又は複数の薬剤を任意選択で含むことができる。容器又は複数の容器をパッケージ内に入れ、そのパッケージは、投与又は投薬指示書を任意選択で含むことができる。キットは、シリンジ等の追加の構成要素(component)、又は薬剤並びに希釈剤を投与するための他の手段、又は製剤のための他の手段を含みうる。したがって、キットは、a) 本明細書に記載されるリバスチグミンを含む医薬組成物及び薬学的に許容される担体、ビヒクル又は希釈剤；並びにb) 容器又はパッケージングを含みうる。キットは、本明細書に記載される1つ又は複数の方法で医薬組成物を使用する方法を記載した指示書を任意選択で含みうる（例えば、本明細書に記載される1つ又は複数の疾患及び障害を防止又は処置すること）。キットは、併用治療用として本明細書に記載される1つ若しくは複数の追加の薬剤を含む第二の医薬組成物、薬学的に許容される担体、ビヒクル又は希釈剤を任意選択で含みうる。キットに含まれる、リバスチグミンを含む医薬組成物及び第二の医薬組成物は、同じ医薬組成物に任意選択で組み合わせられてよい。

20

30

【0116】

薬物が服用されるときに関係する医師、薬剤師又は対象のための情報及び/又は指示書を含む書面による記憶補助物を提供することが、望ましい可能性がある。このような記憶補助物の例は、投薬された1日用量の数を示す機械的計測器である。このような記憶補助物の別の例は、例えば、最後の1日用量が摂取された日付を出力する、及び/又は次の用量をいつ摂取するべきかを知らせる液晶出力、又は可聴注意喚起信号(audible reminder signal)に結び付いた電池駆動マイクロチップメモリーである。

【0117】

いくつかの態様では、リバスチグミンは、プロドラッグの形態で提供されうる。用語「プロドラッグ」は、その広範な意味で使用され、本発明の化合物にインビボで変換される誘導体を含む。そのような誘導体は、当業者に容易に思い当たる。

40

【0118】

更に、リバスチグミンが、遊離化合物として又は溶媒和物(例えば、水和物)としてのいずれかの結晶形態でありうることが認められ、両方の形態が、本発明の範囲内にあることが意図される。溶媒和の方法は、当業界で一般に知られている。

【0119】

当業者は、本明細書に記載される発明が、具体的に記載されているもの以外の変形及び改変を受けることに気づくであろう。本明細書に記載される発明は、全てのこのような変

50

形及び改変を含むことが理解されるべきである。本発明は、個別に又は集約的に本明細書で言及されている又は示されている全てのこのような工程、特徴、方法、組成物、及び化合物、並びに上記工程又は特徴の任意の2つ以上の任意及び全ての組合せも含む。

【0120】

本明細書及び続く特許請求の範囲を通して、その内容が特に要求しない限り、語「含む(comprise)」、並びに「含む(comprises)」及び「含むこと(comprising)」等の変法は、規定された整数若しくは工程又は整数若しくは工程の群が含まれることを意味するものであって、他の整数若しくは工程又は整数若しくは工程の群のいずれの除外を意味するものでないことが理解される。

【0121】

本発明の特定の実施形態を以下の実施例を参照してこれから説明するが、実施例は説明の目的のみのために意図されており、先に記載した一般論の範囲を制限することは意図されていない。

【実施例】

【0122】

(実施例1) 6時間にわたるウシの鼻の粘膜を用いた拡散試験

新たに切除した全厚みの成体ウシ鼻粘膜を、 1.0cm^2 の拡散面積を有する水平なフローセル-拡散セル(Permegear社、US)に載せた。製剤1から4についての拡散実験で使用した切除鼻粘膜の平均厚さは、 $760 \pm 40\ \mu\text{m}$ (平均 \pm SE、 $n=32$)であった。切除に続いて、ウシ鼻粘膜を、拡散セルに載せるまでの間、室温にてPBS中に浮遊させた。拡散セルに載せた後、鼻粘膜の表面を、微細グレードの吸収性ワイプで穏やかに吸い取って、鼻粘膜の表面から過剰のPBSを除去した。12から24時間の期間にわたって拡散実験を行った。受容溶液はPBSからなり、拡散実験の前に真空下で脱気された。 0.38mm i.d. チューブで操作するマイクロカセット蠕動ポンプ(O/G Marpreneマニホールド管を用いたWatson Marlow 205S、UK)(保証シンク状態が維持された)により、8個の拡散セルを、 1.3ml/h の流速に維持した。循環水加熱装置(Thermoline TU1、Australia)に繋げたヒーター棒(Permegear社、US)で、セルを 31°C に維持した。サンプルを、自動フラクションコレクター(Teledyne Isco Retriever 500、US)に収納した 6.5ml のPPバイアル(Simport snaptwist社、US)に収集した。RP-HPLCによる分析の前に、各バイアルを、パーソナルコンピュータに繋げた分析用天秤(Shimadzu AUW220D)で秤量し、その後、体積を、約 1.0g/cm^3 である受容溶液の密度から各バイアルにおいて計算した。別段の記載のない限り、 $5\ \mu\text{L/cm}^2$ の用量体積で、 0.5 から $10\ \mu\text{L}$ に調節可能なピペット(Mettler Toledo L-10XLS)で、鼻用スプレー溶液を、各拡散セルの鼻粘膜に適用した。

【0123】

製剤1から4の組成は、Table 1(表1)に詳しく記載されている。 $\text{pH}3.65$ のクエン酸緩衝液中のリバスチグミン(rivasitgmine)の水性溶液を含む製剤4を対照として用いた。製剤1から4の各々についてインビトロでウシ鼻粘膜を横切って6時間後に拡散していたリバスチグミンの平均累積量(Q Riv)がTable 2(表2)に詳しく記載されている。

【0124】

10

20

30

【表 1】

Table 1: 製剤 1 から 4 の組成

	製剤 1	製剤 2	製剤 3	対照製剤 4
酒石酸リバスチグミン	2.5% w/v	2.5% w/v	2.5% w/v	2.5% w/v
クエン酸一水和物	0.05% w/v	0.05% w/v	0.05% w/v	0.05% w/v
クエン酸ナトリウム	3.65 の pH の測定水性緩衝剤に対して 0.25%w/v	3.65 の pH の測定水性緩衝剤に対して 0.25%w/v	3.65 の pH の測定水性緩衝剤に対して 0.25%w/v	3.65 の pH の測定水性緩衝剤に対して 0.25%w/v
カルベオール	0.05% v/v	-	0.05% v/v	-
エタノール	10% v/v	-	10% v/v	-
ベンジルアルコール	0.65% v/v	-	0.65% v/v	-
USP ポビドン	1.0% w/v	1.0% w/v	-	-
精製水	100 mL の体積にする量	100 mL の体積にする量	100 mL の体積にする量	100 mL の体積にする量

10

20

【 0 1 2 5 】

【表 2】

Table 2: インビトロで 6 時間後にウシ鼻粘膜を横切っていたリバスチグミンの平均累積量(Q Riv)

製剤番号	Q Riv 6h ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}, n=8$)	適用用量の百分率(%)
1	$49 \pm 3^*$	63*
2	42 ± 7	54
3	44 ± 5	56
4 (対照)	38 ± 4	49

*4 (対照) に対する統計的に有意な差、 $p<0.01$

30

40

【 0 1 2 6 】

【表 3】

Table 3: インビトロで12時間、18時間及び24時間後にウシ鼻粘膜を横切っていたリバスチグミンの平均累積量(Q Riv)

製剤番号	適用用量 ($\mu\text{L}/\text{cm}^2$)	有限用量 消失までの 時間(h)	消失での Q Riv ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$ 、 n=4)	適用用量 の百分率 (%)	用量比率
1	5	12	60 ± 9	77	1
1	10	18	142 ± 3	91	2.4
3	5	12	57 ± 7	73	1
3	10	16	121 ± 6	78	2.1
3	20	24	307 ± 9	98	5.4

用量比率、Q Riv を最低用量 (すなわち、 $5\mu\text{L}$) についての Q Riv で割った比

【0127】

インビトロでウシ鼻粘膜を横切って拡散していたリバスチグミンの平均累積量 (Q Riv) を6時間後に測定し、これは、同じ期間にわたる対照製剤4 (四角記号) と比較した場合、製剤1 (丸記号) について有意に大きかった ($p < 0.01$) (図1、Table 1 (表1) 及び Table 2 (表2) を参照されたい)。添加6時間後に、透過した適用用量の平均百分率は、製剤1及び対照製剤4について、それぞれ63%及び49%であった ($p < 0.01$)。製剤1は、6時間後にQ Rivで統計学的に有意な30%増加をもたらした ($p < 0.01$)。

【0128】

pH3.65におけるクエン酸緩衝剤中のリバスチグミンの水性溶液及び増粘剤ポビドンを含む製剤2も、対照製剤4と比較した (Table 1 (表1) 及び2 (表2) を参照されたい)。増粘剤の添加 (製剤2) は、薬物及びクエン酸pH調節剤単独を含有する対照製剤 (製剤4) と比較して、鼻粘膜を横切るリバスチグミンの拡散を向上させた。

【0129】

pH3.65においてクエン酸緩衝剤中のリバスチグミンの水性溶液、感覚剤 (エタノール及びカルベオール) 及び保存剤 (ベンジルアルコール) を含む製剤3も、対照製剤4と比較した (Table 1 (表1) 及び2 (表2) を参照されたい)。感覚剤及び保存剤の添加 (製剤3) も、薬物及びクエン酸pH調節剤単独を含有する対照製剤 (製剤4) と比較して、鼻粘膜を横切るリバスチグミンの拡散を向上させた。

【0130】

(実施例2) 12時間にわたるウシ鼻粘膜を用いた拡散試験

インビトロでウシ鼻粘膜を横切って拡散していたリバスチグミンの平均累積量 (Q Riv) は、対照製剤4 (四角記号; 図2を参照されたい) と比較して、製剤1 (丸記号) について12時間後についても評価した。拡散プロファイルの有限用量消失 (finite dose depletion) が12時間後に観察され、製剤1については12時間でのQ Riv ($60 \pm 9\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、n=4) は、対照製剤4 ($52 \pm 6\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、n=8) と比較した場合、有意に大きかった ($p < 0.04$)。添加12時間後に、製剤1の製剤は、Q Rivで統計学的に有意な16%増加 ($p < 0.04$) をもたらし、透過した適用用量の平均百分率は、製剤1及び対照製剤4についてそれぞれ約77%及び66%であった ($p < 0.04$)。

【 0 1 3 1 】

(実施例 3) 0及び6時間でのウシ鼻粘膜を用いた反復添加拡散試験

0及び6時間における製剤1の反復添加 ($t=0$ 及び6時間の各々で $5\mu\text{L}$ 用量) は、実質的にはゼロ次元である拡散プロファイルを生じた (図3を参照されたい)。個々の拡散プロファイル ($n=4$) は、ゼロから12時間プロットした場合、各々、統計学的に有意な線形回帰を生じた (r^2 範囲=0.962から0.987; F範囲=178から539; 全ての p 値 <0.001)。反復添加で12時間にわたる製剤1についての平均流量は、 $11 \pm 1\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ であった (平均 \pm SE、 $n=4$)。図3は、反復添加スケジュールでの製剤1 (丸記号、 $n=4$) 及び製剤2 (四角記号、 $n=4$) についての Q_{Riv} の結果を詳しく記載している。透過した適用用量の平均百分率は、製剤1及び製剤2についてそれぞれ約91%及び82%であった ($p<0.04$)。

10

【 0 1 3 2 】

(実施例 4) 24時間にわたるウシ鼻粘膜を用いた拡散試験

製剤3の各拡散セルへの単回 $20\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 用量 (丸記号) に続いて、拡散プロファイルの有限用量消失が24時間後に観察された (図4を参照されたい)。製剤3についての6時間、12時間、及び24時間での Q_{Riv} は、それぞれ、 222 ± 22 、 286 ± 14 、及び $307 \pm 9\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($n=4$) であるか、又はそれぞれ、適用用量の71%、91%、及び98%であった。新たに切除したウシ鼻粘膜は、鼻の上皮の薬物透過性を研究するための、一般に認められたインビトロモデルであり (Schmidtら、2000)、鼻腔内に投与された化合物の、ヒトにおける全身性の生物学的利用能を見積るために用いることができる (Chemuturiら、2005)。フロースルー拡散セルの図面は、図5に示されている。インビトロのウシ鼻粘膜モデルの用量比率の信頼性はTable 3 (表3) に示され、ここで製剤1及び3の各々について適用用量の倍増は、 Q_{Riv} における類似した比例増加をもたらした。理論に結び付けられることを希望しないで、先の実施例について得た拡散プロファイルは、鼻膜の先端表面への有限用量の添加後の、拡散のフィックの第二法則と一致している。

20

【 0 1 3 3 】

(実施例 5) リバステグミン及びデキストロメトルフアンを含む組合せ鼻腔投与スプレー

Table 4 (表4) に詳しく記載されているのは、同じ鼻腔投与スプレー組成物中に酒石酸リバステグミン及び臭化水素酸デキストロメトルフアンを含む鼻腔投与製剤の例である。

30

【 0 1 3 4 】

【表 4】

Table 4

成分	組成率
酒石酸リバステグミン	2.0% w/v
臭化水素酸デキストロメトルフアン	3.0% w/v
クエン酸一水和物	0.05% w/v
クエン酸ナトリウム	3.65 の pH の測定水性緩衝剤に対して 0.25%w/v
カルベオール	0.05% v/v
エタノール	10% v/v
グリセロール	30% v/v
ベンジルアルコール	0.65% v/v
精製水	100 mL の体積にする量

40

【 0 1 3 5 】

(実施例 6) 同時投与のためのデキストロメトルフアンを含む鼻腔投与スプレー

50

Table 5 (表 5) に詳しく記載されているのは、製剤1に記載されるもの等のリバスチグミン鼻腔投与スプレー組成物と組み合わせて同時投与されうる臭化水素酸デキストロメトルファンを含む鼻腔投与製剤の例である。

【 0 1 3 6 】

【表 5】

Table 5

成分	組成率
臭化水素酸デキストロメトルファン	2.0% w/v
クエン酸一水和物	0.05% w/v
クエン酸ナトリウム	3.65 の pH の測定水性緩衝剤に対して 0.25%w/v
カルベオール	0.05% v/v
エタノール	10% v/v
グリセロール	10% v/v
ベンジルアルコール	0.65% v/v
精製水	100 mL の体積にする量

10

20

【 0 1 3 7 】

(実施例 7) リバスチグミン及びイフェンプロジルを含む組合せ鼻腔投与スプレー

Table 6 (表 6) に詳しく記載されているのは、同じ鼻腔投与スプレー組成物中に酒石酸リバスチグミン、臭化水素酸デキストロメトルファン、及び塩酸イフェンプロジルを含む鼻腔投与製剤の例である。

【 0 1 3 8 】

【表 6】

Table 6

成分	組成率
酒石酸リバスチグミン	2.0% w/v
臭化水素酸デキストロメトルファン	3.0% w/v
塩化水素酸イフェンプロジル	0.25% w/v
クエン酸一水和物	0.05% w/v
クエン酸ナトリウム	3.65 の pH の測定水性緩衝剤に対して 0.25%w/v
カルベオール	0.05% v/v
エタノール	10% v/v
グリセロール	30% v/v
ベンジルアルコール	0.65% v/v
精製水	100 mL の体積にする量

30

40

【 0 1 3 9 】

(実施例 8) 同時投与のためのイフェンプロジルを含む鼻腔投与スプレー

Table 7 (表 7) に詳しく記載されているのは、製剤1に記載されるもの等のリバスチグ

50

ミン鼻腔投与スプレー組成物と組み合わせて同時投与されうる塩酸イフェンプロジルを含む鼻腔投与製剤の例である。

【 0 1 4 0 】

【 表 7 】

Table 7

成分	組成率
塩化水素酸イフェンプロジル	0.25% w/v
クエン酸一水和物	0.05% w/v
クエン酸ナトリウム	3.65 の pH の測定水性緩衝剤 に対して 0.25%w/v
カルベオール	0.05% v/v
エタノール	10% v/v
グリセロール	10% v/v
ベンジルアルコール	0.65% v/v
精製水	100 mL の体積にする量

10

【 0 1 4 1 】

20

(実施例 9) リバステグミン及びエンセニクリンを含む組合せ鼻腔投与スプレー

Table 8 (表8) に詳しく記載されているのは、同じ鼻腔投与スプレー組成物中に酒石酸リバステグミン及び塩酸エンセニクリンを含む鼻腔投与製剤の例である。

【 0 1 4 2 】

【 表 8 】

Table 8

成分	組成率
酒石酸リバステグミン	2.0% w/v
塩酸エンセニクリン	1.5% w/v
クエン酸一水和物	0.05% w/v
クエン酸ナトリウム	3.65 の pH の測定水性緩衝剤 に対して 0.25%w/v
カルベオール	0.05% v/v
エタノール	10% v/v
グリセロール	10% v/v
ベンジルアルコール	0.65% v/v
精製水	100 mL の体積にする量

30

40

【 0 1 4 3 】

(実施例 10) 同時投与のためのエンセニクリンを含む鼻腔投与スプレー

Table 9 (表9) に詳しく記載されているのは、製剤1に記載されるもの等のリバステグミン鼻腔投与スプレー組成物と組み合わせて同時投与されうる塩酸エンセニクリンを含む鼻腔投与製剤の例である。

【 0 1 4 4 】

【表 9】

Table 9

成分	組成率
塩酸エンセニクリン	2.0% w/v
クエン酸一水和物	0.05% w/v
クエン酸ナトリウム	3.65 の pH の測定水性緩衝剤 に対して 0.25%w/v
カルベオール	0.05% v/v
エタノール	10% v/v
ベンジルアルコール	0.65% v/v
精製水	100 mL の体積にする量

10

【 0 1 4 5 】

(実施例 1 1) リバスチグミンを含む鼻腔投与スプレー

Table 10 (表 1 0) に詳しく記載されているのは、高濃度で酒石酸リバスチグミンを含む鼻腔投与製剤の例である。

【 0 1 4 6 】

20

【表 1 0】

Table 10

成分	組成率
酒石酸リバスチグミン	5.0% w/v
クエン酸一水和物	0.055% w/v
カルベオール	0.05% v/v
エタノール	10% v/v
ベンジルアルコール	0.65% v/v
ポリビニルピロリドン	1.0% w/v
精製水	100 mL の体積にする量

30

【 0 1 4 7 】

(実施例 1 2) 健康な高齢者個人 (individuals) におけるリバスチグミン鼻腔投与スプレーの絶対的生物学的利用能及び安全性試験

方法

本発明による鼻腔投与製剤の安全性及び絶対的生物学的利用能を、臨床試験によって試験をした。この試験は、The Alfred Hospital Human Research and Ethics Committee、Melbourne、Australiaにより承認され、オーストラリア国及びニュージーランド国の臨床試験当局 (ANZCTR) で治験 ID ACTRN12614001313628で予め登録された。試験は、Nucleus Network Limited社 (Melbourne、Australia) の臨床試験ユニットで行われ、独立に、医薬品の臨床試験の実施基準 (Good Clinical Practice) (GCP) 及びヘルシンキ宣言の原則に従ってCommercial Eyes Pty Ltd社 (Melbourne、Australia) により監視された。

40

【 0 1 4 8 】

設計

試験は、全員、この試験に参加することに書面のインフォームドコンセントを示した8名の健康な高齢者女性及び男性の白人志願者で非盲検逐次クロスオーバーデザイン (open

50

label, sequential, crossover design) のものであった。1日目に、静脈内リバスチグミン(1mg)を、30分にわたる一定の静脈内注入として各参加者に投与し、2日の期間の洗い出し期間(2日目及び3日目)が続いた。4日目に、リバスチグミン鼻腔投与スプレー(3.126mg)を、各鼻孔中に1回スプレーを含む単回用量として各参加者に投与した。

【0149】

試験への参加についての主要な試験対象患者基準は、

- ・ 55から85歳(包括的)の年齢の健康な白人男性及び女性；
- ・ 臨床的に有意な神経学的、腎臓、心臓血管、呼吸器(喘息)、内分泌、胃腸、造血疾患、新生物、又は主任治験医師の判断で、試験介入の投与を禁忌するいずれかの他の臨床的に有意な医療上の障害の既往症なし；
- ・ 体重(kg)/身長(m²)として計算されたBMI18~32(包括的)
- ・ 少なくとも6か月の期間喫煙していない(宣誓により)

を含んでいた。

【0150】

主要な除外条件は、

- ・ 薬物、成分(ベンジルアルコール、安息香酸類)又は他のカルバメートに対する既知過敏性；
 - ・ 現在の症候性アレルギー性鼻炎；
 - ・ 小児喘息を除く、現在の活動性喘息若しくは慢性阻塞性肺疾患又はその病歴；
 - ・ 徐脈及び洞不全症候群等の現在の活動性心不整脈又はその病歴；
 - ・ 尿路閉塞の病歴；
 - ・ 消化性潰瘍、GERD、出血等の現在の活動性GI疾患若しくはその病歴、又は虫垂切除術若しくはヘルニア切開術以外のいずれかのGI手術の病歴、又は薬物吸収に影響しそうないずれかの胃腸障害を有すること、又は病因論にかかわらず、食欲不振、頻繁な吐気若しくは嘔吐の任意の病歴を有すること；
 - ・ いずれかのベータ-ブロッカー分類の処方薬、アトロピン、三環抗うつ薬及び抗ヒスタミンを含めたコリン様及び抗コリン作用性薬物の使用
- を含んでいた。

【0151】

臨床

Table 11(表11)に詳しく記載されているのは、臨床試験の間に投与される本発明による鼻腔投与スプレー製剤である。

【0152】

【表11】

Table 11

成分	組成率
酒石酸リバスチグミン	2.5% w/v
クエン酸一水和物	0.055% w/v
カルベオール	0.05% v/v
エタノール	10% v/v
ベンジルアルコール	0.65% v/v
ポリビニルピロリドン	1.0% w/v
蒸留水	100 mLの体積にする量

【0153】

上に記載した製剤を、20ml高密度ポリエチレン製ボトルに充填し、鼻用スプレー作動装

置及びキャップを有する100 μ LのVP7定量ポンプ弁（Aptar社、Le Vaudreuil、FR）で密閉し、3.6の最終pHを示した。1回の100 μ Lスプレー（1.563mgリバスチグミン遊離塩基と等価な2.5mg酒石酸リバスチグミン）を、3.126mgリバスチグミンの総単回用量について試験要員により各鼻孔に投与した。各参加者に送達されたショット質量は、各々参加者に投薬する前後に鼻腔投与スプレーデバイスを秤量することにより測定された。各参加者に送達されたリバスチグミンの量は、鼻腔投与スプレー製剤のショット質量、密度及び濃度から決定された。

【0154】

Table 12（表12）に詳しく記載されているのは、臨床試験で対照として静脈内に投与されるリバスチグミンの溶液である。

【0155】

【表12】

Table 12

成分	組成率
酒石酸リバスチグミン	0.032% w/v
クエン酸一水和物	0.022% w/v
蒸留水	5mL 当たり 1mg リバスチグミンを提供する量

【0156】

上に記載される溶液をろ過により殺菌し、その後密閉型タイプ1ガラス製バイアルに無菌で充填した。静脈内（i.v.）投与については、6mLのi.v.溶液を、注射のために5%グルコースで30mLに希釈し、25mL（1mgリバスチグミン）を、容積分析で制御したシリンジ駆動装置を使用して、30分にわたって一定輸液として投与した。輸液ラインは、輸液の開始前に準備した。

【0157】

i) 投与後の時点0（予備投与）、10分、20分、30分、45分、60分、75分、90分；2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、12時間及び24時間でのi.v.処置について、並びにii) 投与後の時点0（予備投与）、5分、10分、15分、30分、60分、90分；2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間及び24時間での鼻腔内処置について、血液サンプルを各参加者の利き腕でない腕から取った。

【0158】

血液を、K₂ EDTA管に収集し、親化合物及びその代謝物のあらゆるエキソピボ酵素的損傷を阻害するためにすぐにフッ化ナトリウム（1mL血液当たり110 μ Lの1Mフッ化ナトリウム溶液）を含有する予備冷却したポリプロピレン遠沈管に移した。全血サンプルを、3000 rpm（約1900g）で3 から5 で10分間遠心分離し、集めた血漿をポリプロピレンクリオ管に移し、分析まで-20 で凍結保存した。

【0159】

目視の鼻粘膜試験を、4日目（鼻投薬前）及び5日目（鼻投薬後24時間）に、スクリーニング回診の際に行った。有害事象及びバイタルサイン（血圧、心拍、呼吸数、経口体温）を、1日目から5日目（鼻投薬後24時間）まで及び追跡調査来診（9日目+/-1日）において観察した。鼻粘膜刺激に関する潜在的な有害事象の誘出に関して、一連の関連する忍容性についての質問（鼻又は喉における痛みの感覚、痒みの感覚、灼熱感、鼻痛及び流涙）を、知覚された鼻の刺激についての質問表を使用して、応答について5ポイントリッカートスケールで参加者からの回答を求めた。この評価は、鼻腔内に投与された投薬に続いて20及び75分に完了した。参加者は、以下の条件にわたって、知覚された鼻の刺激を評価した

：1. 鼻での痛み；2. 鼻での痒み；3. 鼻での灼熱感；4. 鼻水を引き起こすこと；5. 喉での痛み；6. 喉での痒み；7. 喉での灼熱感；及び8. 涙目を引き起こすこと。参加者は、以下のスケールにより各々の条件を評価した。i) まったくない；ii) 穏やかに；iii) 中程度に；iv) やや著しく；又はv) 非常に著しく。

【0160】

試験前及び試験後の健康診断は、全ての参加者について達成された。健康診断は、

- ・ バイタルサイン(血圧、心拍、呼吸数及び温度)及びECGを含めた身体検査；
- ・ 全般的健康についての検尿(尿pH、血液、タンパク質、ケトン、白血球エラスターゼ、硝酸塩、グルコース、比重、ウロビリノーゲン及びピリルビン)及びいずれかの薬物の中毒*

を含んでいた。血液を、臨床検査室分析(血清化学及び血液学)、及びHIV*のための分析、B型肝炎*及びC型肝炎*分析のために収集した。臨床検査室パラメーターについての正常な範囲は、その場の検査室の定義(local laboratory definitions)(*予備試験)によるものとなる。

【0161】

生物分析化学アッセイ

リバスチグミン及びその一次代謝物、3-[(1S)-1-(ジメチルアミノ)エチル]フェノール(以降、「NAP226-90」)の分析を、Anapharm Europe社(Barcelona、SP)の生物分析化学部門により行った。リバスチグミン、NAP226-90、及び内部標準は、酢酸エチルを用いた液体-液体抽出手段を使用してアリコート量のヒトEDTA血漿から抽出し、その後、タンデム型マスペクトル検出装置(LC/MS/MS)を備えた液体クロマトグラフに注入した。逆相カラム(Zorbax SB-C18、4.6×50mm、5µm、Agilent Technologies社から得た)で分離を行った。移動相Aは、水中で調製されたpH5での酢酸アンモニウム10mMであり、移動相Bは、メタノール中で調製された酢酸アンモニウム10mMであった。クロマトグラフィー分離は、流速1.00から1.10mL/分で室温にて段階的に行われた。このアッセイに使用される較正範囲は、リバスチグミンについては0.05から20ng/mL、NAP226-90については0.05から10ng/mLであった。このアッセイは、試験した較正範囲の各々にわたってリバスチグミン($r > 0.997$)及びNAP226-90($r > 0.997$)についての線形性に合格した。リバスチグミンについてのLLOQ(0.05ng/mL)での正確度及び精密度は、それぞれ、5.65%及び±2.72%であった。NAP226-90についてのLLOQ(0.05ng/mL)での正確度及び精密度は、それぞれ、5.79%及び±2.72%であった。各較正範囲での残りの濃度全てについての正確度及び精密度は、それらの許容限度内でもあった。

【0162】

非コンパートメント薬物動態分析

曲線下面積(AUC)は、血液血漿中濃度時間プロファイルから取った。最後の測定濃度に対するAUC(AUC₀₋₁)、時間間隔にわたるAUC(AUC_{0-6h})及びAUCゼロから無限大(AUC_{0-∞})は、Sigmaplot(バージョン12.5; Systat Software, Inc.社、San Jose、USA)を使用して線形台形則(linear trapezoidal rule)によって計算した。最大血漿中濃度(C_{max})及び最大血漿中濃度に対する時間(T_{max})は、データの目視検査によって決定された。絶対的生物学的利用能(F)は、AUC_{0-∞}鼻/鼻用量をAUC_{0-∞}i.v./i.v.用量で割ることにより計算した。消失半減期(terminal elimination half-life)($t_{1/2}$)は、0.693/(ここで、 k は、消失速度定数(terminal elimination rate constant)である)として定義された(これは、濃度対時間の自然対数の終末相の回帰線のスロープから計算された)。平均血漿中濃度(C_{avg})は、時間間隔にわたるAUC(AUC_{0-6h})を予測投薬間隔(prospective dosage interval)(6h)で割ることにより計算した。ゆらぎ指数(FI)は、($C_{max} - C_{min}$)を C_{avg0-1} で割ったものに等しかった。 C_{avg0-1} は、AUC₀₋₁を最後に測定した濃度に対する時間で割ることによって計算した。代謝物(NAP226-90)対親化合物の比は、NAP-226-90のAUC_{0-∞}をリバスチグミンのAUC_{0-∞}で割ることにより計算した。全身クリアランス(CL=IV用量/AUC_{0-∞}i.v.)及び分布容積($V_z = i.v. \text{用量} / C_{0-1} \cdot AUC_{0-1} i.v.$)は、i.v.用量について計算した。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 3 】

統計学的解析

絶対的生物学的利用能 (F) が >0 である主要仮説を満たすために、平均 (SD) $F=0.5$ (0.25) 及び $n=4$ を用いた1サンプルの学生t検定は、Sigmaplot分析 (バージョン12.5; Systat Software, Inc.社、San Jose, CA, USA) を使用して $\alpha=0.050$ で片側検定 (one-tailed test) として行われた場合、0.908の検出力を提供する。Fについてのこの保存的 (平均及び変動) 見積は、リバスチグミン鼻腔投与スプレー製剤について既存のインビトロ拡散データ、並びに同等の物理化学的特性を有する他の薬物についてのヒトにおける鼻の吸収の範囲及びばらつきの配慮に基づいた。統計学的有意性は、1サンプルの学生t検定により決定され、又は例えば、生のFデータが、正常に分配されない場合、ノンパラメトリック・1サンプルのウィルコクソンの符号付き順位検定 (non-parametric one-sample Wilcoxon signed-rank test) により決定された。薬物動態パラメータは、標準偏差を付した平均値及び変動のパーセント係数 (CV%) として表にした。

10

【 0 1 6 4 】

Table 13 (表 1 3) は、健康な高齢者個人 ($n=8$) における一定静脈輸注としてリバスチグミン1mg、又は3.126mg鼻腔投与スプレーの投与後のリバスチグミンのノンコンパートメント薬物動態パラメータを詳しく示している。

【 0 1 6 5 】

【表 1 3】

Table 13

リバステグミン	鼻腔内スプレー			静脈内溶液		
	平均±SD	CV%	範囲	平均±SD	CV%	範囲
C_{max} (ng/mL)	6.9 ± 2.0	29	4.6 – 9.8	8.5 ± 1.8	22	5.8 – 11.2
T_{max} (h)	1.1 ± 0.5	46	0.5 – 2.0	0.5 ^a	0.5 – 0.5 ^b	0.2 – 0.5
AUC₀₋₁ (ng.h/mL)	21.9 ± 6.3	29	13.2 – 31.9	11.5 ± 1.4	12	8.7 – 13.7
AUC_{0-∞} (ng.h/mL)	22.6 ± 6.2	28	13.5 – 32.7	11.6 ± 1.4	12	8.9 – 13.9
t_{1/2} (h)	2.6 ^a	2.2 – 5.0 ^b	2.0 – 13.3	1.3 ± 0.1	8	1.2 – 1.4
F %	62 ± 15	25	45 – 85	Ref		
AUC_{0-6h} (ng.h/mL)	19.4 ± 5.7	30	11.8 – 27.5			
C_{avg0-6h} (ng/mL)	3.2 ± 1.0	32	2.0 – 4.6			
FI	3.7 ^a	3.1 – 4.5 ^b	2.8 – 10.0			
CL (L/h)				86.6 ± 11.9	14	71.8 – 112.2
Vz (L)				163.8 ± 25.6	16	131.5 – 210.8

^a 中央値; ^b 95% C.I.; Ref、参照

【0 1 6 6】

Table 14 (表 1 4) は、健康な高齢者個人 (n=8) における、一定静脈輸液としてリバステグミン1mg、又は3.126mg鼻腔投与スプレーの投与後のNAP226-90のノンコンパートメント薬物動態パラメーターを詳しく示している。

【0 1 6 7】

【表 1 4】

Table 14

NAP226-90 パラメータ	鼻腔内スプレー			静脈内溶液		
	平均±SD	CV %	範囲	平均±SD	CV%	範囲
C_{max} (ng/mL)	2.5 ± 0.6	24	2.0 – 3.4	1.2 ± 0.2	17	1.0 – 1.6
T_{max} (h)	2.1 ± 0.8	39	1.0 – 3.0	1.9 ± 0.6	32	1.3 – 3.0
AUC₀₋₁ (ng.h/mL)	16.1 ± 2.2	14	12.8 – 19.1	6.7 ± 0.9	14	5.8 – 8.1
AUC_{0-∞} (ng.h/mL)	16.9 ± 2.3	14	13.8 – 20.5	7.2 ± 1.0	14	6.1 – 8.8
t_{1/2} (h)	3.9 ± 0.8	21	2.9 – 4.6	2.8 ± 0.3	11	2.5 – 3.2
FI	2.8 ± 0.6	21	2.0 – 3.6			
NAP226-90 AUC_{0-∞}対リ バスチグミン AUC_{0-∞} 比	0.78 ± 0.19	25	0.66 – 1.15	0.63 ± 0.11	18	0.46 – 0.79

【0168】

リバスチグミン鼻腔投与スプレーについての平均絶対的生物学的利用能(F)は62%であったので、試験は主要エンドポイント(主要評価項目)を満たし、F>0に対して試験した場合、統計学的に有意な結果を示す(p<0.001)。この初回治験では、鼻吸収及び計測投薬において観察されるばらつきは約16%であり、その一方で、リバスチグミンAUC0- についての非用量調節パーセント変動係数(non-dose adjusted percentage coefficient of variation)(CV%)は、鼻腔内及びIV投薬についてはそれぞれ28%及び12%であった。本発明による鼻腔投与スプレーは、健康な高齢者志願者で、経口カプセル剤(36±13%、n=12)及び経皮パッチ(45±10%、n=30; 使用後薬物残渣から測定した)と比較して有意に(p<0.001)高い絶対的生物学的利用能を示した(62±15%、n=8)(Polinsky、1998、US FDA NDA No.20-823、Lefevreら、2008a、US FDA NDA No.22-083)。この試験における1mgのi.v.用量についての平均クリアランス(86.6L/h)及び分布容積(163.8L)は、2mgのi.v.用量を投与したアルツハイマー病患者について先に観察された範囲内であった(CL21.6~82.8L/h及びVz53.2~227L)(Hossainら、2002)。

【0169】

初回臨床試験は、本発明による鼻腔投与製剤として投与された場合にリバスチグミンが $1.1 \pm 0.5h$ の平均 ($\pm SD$) T_{max} 及び $6.9 \pm 2.0ng/mL$ の平均 C_{max} で鼻粘膜を横切って迅速に吸収されたことを確認した。リバスチグミンの吸収の程度は、臨床的に有意であった。更に、この治験からの結果は、鼻腔投与製剤の投与後最初の6時間にわたる C_{avg} が、アルツハイマー病患者において中枢アセチルコリンエステラーゼレベルにおける相当な阻害効果を有することが合理的に予想されうること示す (Cutlerら、1998及びGobburuら、2001)。

【0170】

AUC0- ∞ に対するNAP226-90対リバスチグミン比は、鼻腔内及びi.v.処置についてそれぞれ 0.78 ± 0.19 及び 0.63 ± 0.11 であった。この比は、経皮パッチ (0.67) について先に測定したものに匹敵し、経口カプセル剤 (3.49) より有利に4倍低い (Lefevreら、2008a)。リバスチグミンの経口投与後の肝臓及び消化管での高い程度の初回通過代謝が、代謝物 (NAP226-90) に対する更に大きな末梢曝露を生じることが一般に認識される (Polinsky、1998)。本発明による鼻腔投与スプレーについて観察される、高いF及び低いNAP226-90:リバスチグミンAUC比は、鼻での吸収が主要な吸収経路であることを示しており、鼻の粘膜毛様体クリアランスによる経口吸収 (Merkusら、1998) が限定されていることを更に示唆している。

【0171】

本発明によるリバスチグミン鼻腔投与スプレーについての単回用量安全性の初回試験は、溶液が、限定的な副作用で又は副作用なしで投与に安全であることを示している。リバスチグミン鼻腔投与スプレーに関連する2つの軽微な有害事象のみが記録された。i) 1名の個人は、穏やかな鼻詰まりを有し、ii) 二番目の個人は、穏やかな赤く、痒みのある胃の発疹を示した。両方の参加者は、処置なしに12時間以内に回復した。なんらかの軽微な鼻の刺激又は喉の刺激が、穏やかで一過性のものとして参加者に気づかれ、鼻投薬後20分で解消した。

【0172】

全身用量が単回5.6mg経口用量 (すなわち、 $2.0mg/F_{oral}$ 0.355) と同等であるにもかかわらず、有利なことには、吐気、嘔吐、及び下痢 (NVD) は、リバスチグミンの鼻腔内投与では観察されなかった。有害な胃腸の事象 (吐気、嘔吐、下痢、体重減少、及び食欲不振) は、リバスチグミンの経口投与後の肝臓及び消化管での初回通過代謝から生じる代謝物NAP226-90に対する曝露と有意に相関していた (C_{max} 及びAUC両方)。そのようないかなる相関も、代謝物の不在下で、リバスチグミンそれ自体への暴露には関連しない (US FDA NDA No.20-823、Spencer及びNoble、1998)。リバスチグミンの鼻腔内投与で観察された、有害な胃腸の副作用の低減又は排除は、有意な利点を示している。低いリバスチグミンゆらぎ指数 (FI) が、経皮パッチを介したリバスチグミンの投与による経口関連の有害な胃腸の事象を減少させることが示唆された (平均FI、0.7; Kurzら、2009; Lefevreら、2008b)。しかし、有利なことには、鼻腔内投与の後の平均リバスチグミンFI (3.7) が、経口投与後の平均リバスチグミンFI (4.2) と類似していた場合でさえ、いかなるNVD有害事象も観察されなかった (Lefevreら、2008b)。

【0173】

定量鼻腔投与スプレーは、有効な投薬範囲内、それ未満及びそれを超えて、改善された個人の投薬調節をもららすという本来備えた能力を有する。これは、リバスチグミンの固有クリアランス (CL) が、アルツハイマー病患者において4倍まで変動するので、有益でありうる (Hossainら、2002)。例えば、固有クリアランスのばらつきが本試験の患者で観察されたが、患者はアルツハイマー病 (AD) の患者において一般に観察されるより (Hossainら、2002)、38%高い平均i.v.固有クリアランスを示し、これは他の観察 (29%、US FDA NDA No.20-823) と整合している。このような状況で、本発明による定量鼻腔投与スプレーが、改善された個人の投薬調節を有利に提供しうることを、認められる。

【0174】

本臨床試験では、2回スプレーの鼻腔内用量 (すなわち、各鼻孔で1回の100 μL スプレー

10

20

30

40

50

）は、2mgの平均全身的リバスチグミン用量を送達した。リバスチグミンについては、アルツハイマー病患者における数時間の正確な薬物動態曝露が、最長一日半分のAChE阻害をもたらすことができる（Cutlerら、1998、及びGobburuら、2001）。本臨床試験で示されているとおり、例えば、毎日2回、2から3スプレーの用量での本発明によるリバスチグミン鼻腔投与スプレーの使用が、それぞれ、6から9.7mg/dの経口用量及び10cm²経皮パッチと同程度のリバスチグミン曝露及び同程度の有効性を送達しうる（例えば、9.7mg経口×F_{oral} 0.602 = 5.84mg 5.84/2.0 = 毎日2回の2.92スプレー）（Winbladら、2007、Hossainら、2002）。更に、10cm²経皮パッチと同程度の本発明による鼻腔投与スプレーの推定用量は、リバスチグミン及びNAP226-90についての幾何平均AUC曝露に基づいて、コリン作用性負荷曝露を55%低下させうる（すなわち、 $((21.9 \times 3/99.5) - 1) \% + ((16.7 \times 3/63.8) - 1) \% = -55\%$ ）（Lefevreら、2008a）。起きている時間のあいだに本発明による鼻腔投与スプレーを用いた迅速発現型投薬を用いることによって望ましくないコリン作用性負荷を除去することは、患者に、用量-反応曲線をさらに上へ持ち上させることを可能にする潜在能力を有すると考えられる（Imbimbo、2001）。

10

【0175】

上述した臨床試験結果によって示されているとおり、本発明によるリバスチグミン鼻腔投与スプレーは、改善された絶対的生物学的利用能、作用の迅速な発現、低いNAP226-90対リバスチグミン曝露比、好ましい安全性及び忍容性プロファイル、並びに/又は柔軟な投薬調節を有利にもたらしうる。

20

【0176】

（実施例13）

鼻腔投与スプレー組成物の粘度

実施例12に記載したリバスチグミン鼻腔投与スプレー組成物の粘度を、ガラス球を用いた落球型粘度計（Gilmont、Thermo Scientific社、USA）を使用して測定した。粘度を計算するために、粘度計常数（K）＝粘度（センチポイズ（cP））／〔（ガラス球の密度；2.53g/cm³ - 試験される液体の密度；0.9991g/cm³の水又は0.9932g/cm³の実施例11の組成物）×落下時間（分）〕。室温（15℃）にて粘度実験を行い、15℃で1.1375cPの水の既知粘度を使用して粘度計常数（K）を検証するために超純水を使用した（IAPWS 2008）。落下時間の2つの一致した測定値に基づくと、実施例11のリバスチグミン鼻腔投与組成物の平均粘度は15℃にて1.5cPであった（又は25℃において推定1.2cP）。

30

【0177】

（参考文献）

REFERENCES

Araujo JA, Greig NH, Ingram DK, Sandin J, de Rivera C, Milgram NW. Cholinesterase inhibitors improve both memory and complex learning in aged beagle dogs. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(1):143-55.

Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD001191.

10

Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4:CD001191.

Chemuturi NV, Hayden P, Klausner M, Donovan MD. Comparison of human tracheal/bronchial epithelial cell culture and bovine nasal respiratory explants for nasal drug transport studies. *J Pharm Sci.* 2005 Sep;94(9):1976-85.

20

Cutler NR, Polinsky RJ, Sramek JJ, Enz A, Jhee SS, Mancione L, Hourani J, Zolnouri P. Dose-dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:244-50.

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res.* 1993 Jul;10(7):1093-5.

30

Falck E, Begrow F, Verspohl E, Wunsch B. Metabolism studies of ifenprodil, a potent GluN2B receptor antagonist. *J Pharm Biomed Anal.* 2014 Jan; 88:96-105.

Feldman HH, Lane R; Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Oct;78(10):1056-63.

40

Gobburu JV, Tammara V, Lesko L, Jhee SS, Sramek JJ, Cutler NR, Yuan R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of rivastigmine, a cholinesterase inhibitor, in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pharmacol*. 2001 Oct;41(10):1082-90.

González-Martínez A, Rosado B, Pesini P, García-Belenguer S, Palacio J, Villegas A, Suárez ML, Santamarina G, Sarasa M. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on two simple tasks in pet dogs. *Vet J*. 2013 Oct;198(1):176-81.

10

Grossberg GT, Sadowsky C, Olin JT. Rivastigmine transdermal system for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. 2010 Apr;64(5):651-60.

Hossain M, Jhee SS, Shiovitz T, McDonald C, Sedek G, Pommier F, Cutler NR. Estimation of the absolute bioavailability of rivastigmine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(3):225-34.

20

Imbimbo BP. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2001; 15:375-90.

Klein M, Musacchio JM. High-affinity dextromethorphan and (+)-3-(-3-hydroxyphenyl)-N-(1-propyl)piperidine binding sites in rat brain. Allosteric effects of ropizine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992 Mar;260(3):990-9.

30

Kukanich B, Papich MG. Plasma profile and pharmacokinetics of dextromethorphan after intravenous and oral administration in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2004 Oct;27(5):337-41.

Kurz A, Farlow M, Lefèvre G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Int J Clin Pract*. 2009 May;63(5):799-805.

40

Larner AJ. Transdermal rivastigmine for Alzheimer's disease: skin deep or scratching the surface? *Int J Clin Pract*. 2010 Apr;64(5):534-6.

Lefèvre G, Pommier F, Sedek G, Allison M, Huang HL, Kiese B, Ho YY, Appel-Dingemanse S. Pharmacokinetics and bioavailability of the novel rivastigmine transdermal patch versus rivastigmine oral solution in healthy elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 2008a; 48:246-52.

10

Lefèvre G, Sedek G, Jhee SS, Leibowitz MT, Huang HL, Enz A, Maton S, Ereshefsky L, Pommier F, Schmidli H, Appel-Dingemanse S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008b; 83:106-14.

Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1:CD004747.

20

Merkus FW, Verhoef JC, Schipper NG, Marttin E. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1998 29:13-38.

Miller SC. Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. *Biol*. 2005 Dec;10(4):325-7.

30

Miller SC. Dextromethorphan to dextrorphan: a pathway towards abuse liability. *Hum Psychopharmacol*. 2011 Jan;26(1):89-90.

Moghadamnia AA, Rostami-Hodjegan A, Abdul-Manap R, Wright CE, Morice AH, Tucker GT. Physiologically based modelling of inhibition of metabolism and assessment of the relative potency of drug and metabolite: dextromethorphan vs. dextrorphan using quinidine inhibition. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Jul;56(1):57-67.

40

Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Pharmacol*. 2009 Aug;157(8):1301-17.

Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998; 20:634-47.

10

Posadas I, López-Hernández B, Ceña V. Nicotinic receptors in neurodegeneration. *Curr Neuroparmacol*. 2013 May;11(3):298-314.

Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005

20

Saitoh K, Manabe T, Honda H, Irino O. Effects of ifenprodil glucuronide derivative on platelet aggregation and vasocontraction. *Jpn J Pharmacol*. 1987 Jul;44(3):355-7.

Schepmann D, Frehland B, Lehmkuhl K, Tewes B, Wünsch B. Development of a selective competitive receptor binding assay for the determination of the affinity to NR2B containing NMDA receptors. *Pharm Biomed Anal*. 2010 Nov 2;53(3):603-8.

30

Spencer CM, Noble S. Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1998; 13:391-411.

United States Food and Drug Administration, website: www.fda.gov. US FDA NDA Applic. No. 20-823. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Rivastigmine tartrate capsules. p.vii, p.xi., p.xiv. File accessed from Drugs@FDA on 14 September 2015.

40

United States Food and Drug Administration, website: www.fda.gov. US FDA NDA Applic. No. 22-083. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Part 1. Rivastigmine transdermal patch. p.87. File accessed from Drugs@FDA on 14 Sep 2015.

Williams AC, Barry BW. Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. *Pharm Res.* 1991 Jan;8(1):17-24.

10

Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:456-67.

Zawertailo LA, Tyndale RF, Busto U, Sellers EM. Effect of metabolic blockade on the psychoactive effects of dextromethorphan. *Hum Psychopharmacol.* 2010 Jan;25(1):71-9.

20

Zawertailo LA. Author's response to Miller SC: Dextromethorphan to dextrophan: a pathway towards abuse liability. *Hum Psychopharmacol.* 2011 Jan;26(1):91.

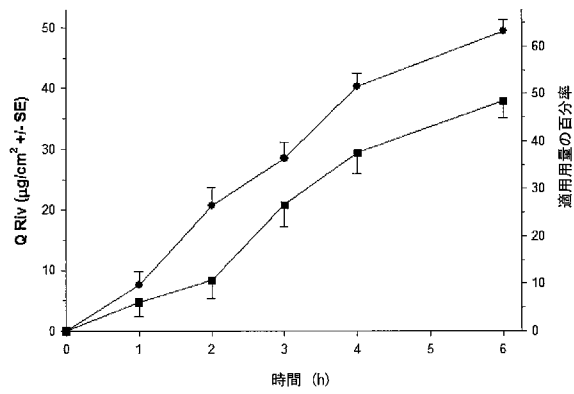
【 符号の説明 】

【 0 1 7 8 】

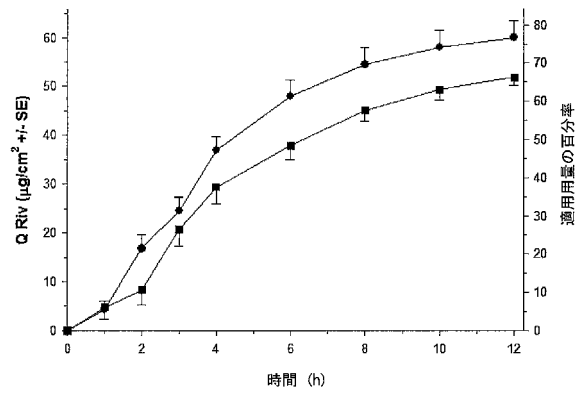
- 1 鼻粘膜
- 2 膜表面上の製剤
- 3 受容溶液入口
- 4 受容溶液チャンバー
- 5 受容溶液入口
- 6 透明覗き窓

30

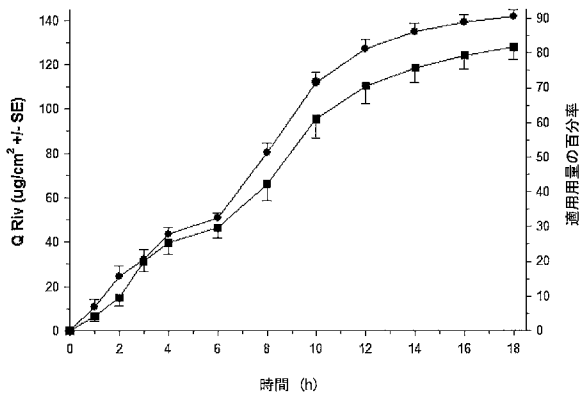
【 図 1 】



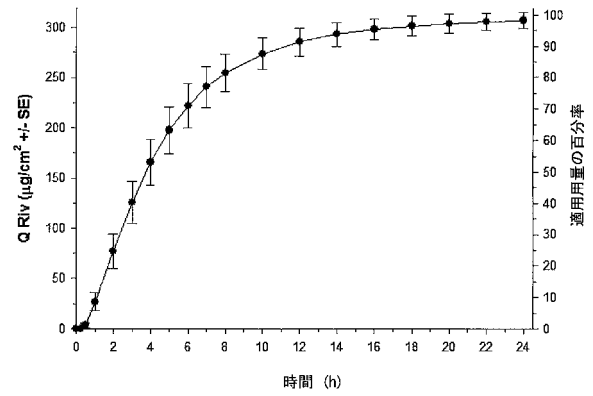
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】

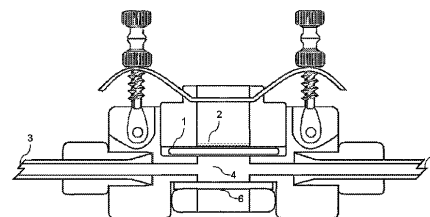
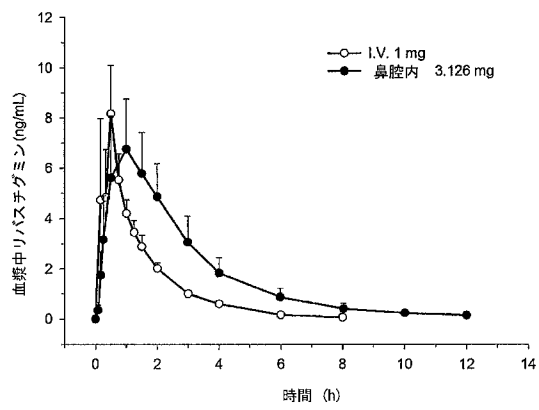
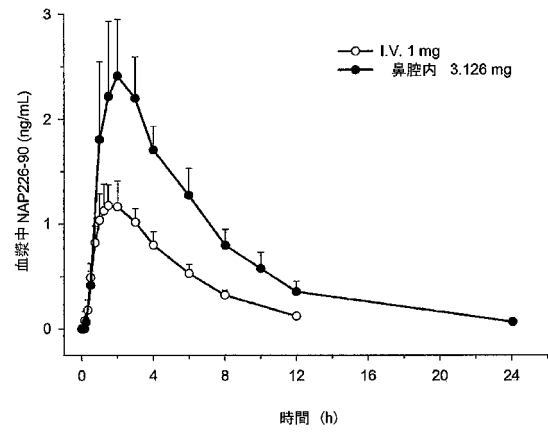


Fig. 5

【図 6】



【図 7】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2015/050591
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 47/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)		
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)		
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 practicable, search terms used) EPODOC, MEDLINE, WPI-AP (EPOQUE); CAPLUS, BIOSIS, EMBASE (STN): Rivastigmine, Exelon, Minvastid, Kerstipo, Prometx, 123441-03-2, 129101-54-8, ENA_713, nasal, nose, sustain, extended, controlled, thickener, gel, viscose, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, polyacrylic acid polymers, polyhydroxyethylmethacrylate, polyethyleneoxide, polyvinylpyrrolidone, polyvinylalcohol, tragacanth, sodium alginate, araya gum, guar gum, xanthan gum, lectin, soluble starch, gelatin, pectin, chitosan, drug delivery. PATENTSCOPE: Applicant and inventor name searches.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 6 November 2015		Date of mailing of the international search report 06 November 2015
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Holly Staniford AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262256157

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2015/050591
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0225031 A1 (QUAY) 04 December 2003 Example 12 ([0205]-[0208]); [0015]; [0020]; [0143]	1-24
X	WAVIKAR, P. R. et al. "Rivastigmine-loaded in situ gelling nanostructured lipid carriers for nose to brain delivery", 2015, Journal of Liposome Research, Vol. 25, No. 2, Pages 141-149, Published online 09 September 2014, URL: http://dx.doi.org/10.3109/08982104.2014.954129 . Abstract; Page 142, Col. 2 'Preparation of in situ gelling nasal spray'; Table 1; Page 145, Col. 2, Para. 1; Page 146, 'Texture analysis of in situ gelling system'	1-24
A	SHAH, B. M. et al. "Nose to brain microemulsion-based drug delivery system of rivastigmine: formulation and <i>ex-vivo</i> characterization", 2015, Drug Delivery, Vol. 22, No. 7, Pages 918-930, Published online 27 January 2014. Page 925, Col. 2, Para. 2	1-24
A	FAZIL, M. et al. "Development and evaluation of rivastigmine loaded chitosan nanoparticles for brain targeting", 2012, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 47, Pages 6-15.	1-24
A	WO 2007/043057 A2 (YISSUM, RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM) 19 April 2007	1-24

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2015/050591	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 2003/0225031 A1	04 December 2003	US 2003225031 A1	04 Dec 2003
		AU 2003269874 A1	19 Jan 2004
		CA 2482161 A1	08 Jan 2004
		CA 2564353 A1	03 Nov 2005
		EP 1505971 A2	16 Feb 2005
		EP 1753397 A2	21 Feb 2007
		JP 2005532372 A	27 Oct 2005
		JP 2007534686 A	29 Nov 2007
		MX PA06012269 A	25 Apr 2007
		NZ 535192 A	26 May 2006
		US 2004254146 A1	16 Dec 2004
		US 2006003989 A1	05 Jan 2006
		WO 2004002402 A2	08 Jan 2004
		WO 2005102275 A2	03 Nov 2005
		WO 2005102275 B1	11 May 2006
		ZA 200407420 A	28 Jun 2006
WO 2007/043057 A2	19 April 2007	WO 2007043057 A2	19 Apr 2007
		AU 2008234535 A1	09 Oct 2008
		CA 2683217 A1	09 Oct 2008
		CN 101325944 A	17 Dec 2008
		CN 101325944 B	16 Jan 2013
		CN 101720220 A	02 Jun 2010
		CN 102743740 A	24 Oct 2012
		EA 200901319 A1	30 Aug 2010
		EP 1933809 A2	25 Jun 2008
		EP 1933809 B1	08 Feb 2012
		EP 2139449 A2	06 Jan 2010
		JP 2009511571 A	19 Mar 2009
		JP 5362360 B2	11 Dec 2013
		JP 2010522741 A	08 Jul 2010

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/AU2015/050591	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		MX 2009010289 A	08 Mar 2010
		US 2009047234 A1	19 Feb 2009
		US 8911751 B2	16 Dec 2014
		WO 2008120207 A2	09 Oct 2008
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46	

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

(72)発明者 ティモシー・マティアス・モーガン

オーストラリア・ヴィクトリア・3 2 8 0・ウォーナンブール・ミッケル・クレセント・2 4

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB25 CC01 DD37 DD43 EE06 EE12 EE16 EE30 EE32
 EE36 EE37 EE38 EE42 FF17 FF31 FF61 FF67 FF68
 4C084 AA19 MA02 MA17 MA59 NA05 ZA012 ZA162 ZA182 ZC412 ZC422
 4C086 AA01 AA02 BC21 BC27 CB09 MA03 MA05 MA17 MA59 NA05
 NA06 NA12 ZA01 ZA16 ZA18 ZC42
 4C206 AA01 AA02 FA29 HA24 MA03 MA05 MA37 MA79 NA05 NA06
 NA12 ZA01 ZA16 ZA18 ZC42