

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4607584号
(P4607584)

(45) 発行日 平成23年1月5日(2011.1.5)

(24) 登録日 平成22年10月15日(2010.10.15)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/28	(2006.01)	A 6 1 K 9/28	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

請求項の数 17 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2004-524936 (P2004-524936)	(73) 特許権者	304048436
(86) (22) 出願日	平成15年7月25日(2003.7.25)		ファルマシア コーポレーション
(65) 公表番号	特表2005-538995 (P2005-538995A)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州07
(43) 公表日	平成17年12月22日(2005.12.22)		977, ビーパック, ルート・206・ノ
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/023522		ース 100
(87) 国際公開番号	W02004/010999	(74) 代理人	100091731
(87) 国際公開日	平成16年2月5日(2004.2.5)		弁理士 高木 千嘉
審査請求日	平成18年7月25日(2006.7.25)	(74) 代理人	100127926
(31) 優先権主張番号	60/398, 427		弁理士 結田 純次
(32) 優先日	平成14年7月25日(2002.7.25)	(74) 代理人	100105290
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 三輪 昭次
(31) 優先権主張番号	60/398, 447	(72) 発明者	アーネスト・ジェイ・リー
(32) 優先日	平成14年7月25日(2002.7.25)		アメリカ合衆国ミシガン州49009, カ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ラマズー, コロニーウッズドライブ525
			0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プラミベキソールの1日1回投与剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

プラミベキソール二塩酸塩一水和物を0.1~約10mg、デンブンを25~約75重量%、親水性ポリマーを20~70重量%含む、1日1回投与の経口的に送達可能な持続放出性の医薬組成物であって、

該プラミベキソールは、親水性ポリマーとデンブン中に分散され、
該親水性ポリマーは、前記プラミベキソールを持続放出させるよう作用し、
 該組成物は、以下の少なくとも一つ、すなわち

(a) USP 24に従い装置1を用い、スピンドル回転速度100rpm、0.05Mリン酸緩衝液、pH6.8の溶出メジウム中37 で実施する標準溶出試験にその組成物を配置した後2時間以内に平均約20%未満のプラミベキソールが溶出するインビトロ放出プロファイル；および

(b) 健常成人に単一用量の経口投与後、平均20%吸収に達するまでの時間が約2時間より長い、および/または平均40%吸収に達するまでの時間が約4時間より長いインビボにおけるプラミベキソールの吸収プロファイル；

の少なくとも一つを示し、

該組成物は単一の投与量単位中に1日用量全部を含有し、さらに、1日1回投与した場合、同じ1日用量であって1日3回で投与される即時放出プラミベキソール二塩酸塩の対照処方と実質的に等しい生物学的利用性を示す、上記の医薬組成物。

【請求項2】

USP 24に従い装置1を用い、スピンドル回転速度100rpm、0.05Mリン酸緩衝液、pH6.8

10

20

の溶出メジウム中37 で実施する標準溶出試験、またはそれと実質的に等しい試験に組成物を配置した後2時間以内に平均約20%未満のプラミペキソールが溶出するインビトロ放出プロフィールを示す請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

試験において1時間以内にプラミペキソールの約12%未満が溶出する請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

50%溶出に到達するまでの時間は、少なくとも約4時間である請求項2または3に記載の組成物。

【請求項5】

50%溶出に到達するまでの時間は、少なくとも約6時間である請求項2または3に記載の組成物。

【請求項6】

50%溶出に到達するまでの時間は、少なくとも約8時間である請求項2または3に記載の組成物。

【請求項7】

50%溶出に到達するまでの時間は、少なくとも約12時間である請求項2または3に記載の組成物。

【請求項8】

健常ヒト成人に単一用量の経口投与後に平均20%吸収に達するまでの時間が約2時間以上および/または平均40%吸収に達するまでの時間が約4時間以上であるインビボのプラミペキソールの吸収プロフィールを示す請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

平均40%の吸収に到達するまでの時間は少なくとも約5時間である請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

平均40%の吸収に到達するまでの時間は少なくとも約6時間である請求項8に記載の組成物。

【請求項11】

プラミペキソール二塩酸塩一水和物当量で表して0.375mgの単一用量の投与後に約0.3ng/mL以下のプラミペキソールの最大血漿濃度(C_{max})を示す請求項1~10のいずれかに記載の組成物。

【請求項12】

組成物の投与後、プラミペキソールの最大血漿濃度に達するまでの時間(T_{max})は少なくとも約6時間である請求項1~10のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】

組成物の投与後、プラミペキソールの最大血漿濃度に達するまでの時間(T_{max})は少なくとも約8時間である請求項1~10のいずれかに記載の組成物。

【請求項14】

同じ1日用量であって1日3回投与される即時放出プラミペキソール二塩酸塩の対照処方の場合よりも実質的に大きくない変動比を有する定常状態の血漿濃度に一致する薬物動態学的プロフィールを示す請求項1~13のいずれかに記載の組成物。

【請求項15】

個々の投与量単位の形態である請求項1~14のいずれかに記載の組成物。

【請求項16】

投与量単位あたりプラミペキソール二塩酸塩一水和物として表示して約0.2~約6mgプラミペキソールを含む請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

投与量単位あたりプラミペキソール二塩酸塩一水和物として表示して約0.3~約5mgプラミペキソールを含む請求項15に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ドーパミン受容体アゴニストである、プラミペキソールの医薬処方に関し、さらに特定すればプラミペキソールの1日1回投与に適切な持続的放出剤形に関する。

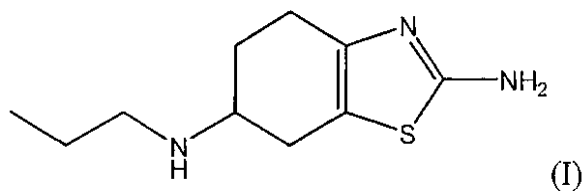
【背景技術】

【0002】

プラミペキソール(I)はパーキンソン病の処置に有用なドーパミンD₂受容体のアゴニストである。プラミペキソールは、その二塩酸塩として市販されている(Pharmacia & Upjohnからの錠剤Mirapex^(R))。これらは含量0.125 mg、0.25 mg、0.5 mg、1.0 mgおよび1.5 mgの即時放出錠であり、1日3回の単一錠剤の経口投与により1日用量0.375~4.5 mgが提供されるように設計されている。Physician's Desk Reference 57版(2003), 276 8-2772頁参照。ここでは、用量は、他に特定されない限りプラミペキソール二塩酸塩一水和物の量で表示され、1.0 mgのプラミペキソール二塩酸塩一水和物は約0.7 mgのプラミペキソール塩基に相当する。

10

【化1】



20

【0003】

即時放出プラミペキソール二塩酸塩錠の1日3回の投与方式の耐容性は良好であるが、1日1回の投与方式が可能であれば、患者のコンプライアンスはさらに著しく改善されるものと思われる。この点に関してパーキンソン病の薬物に対する主要な指摘は、この疾患が高齢者の間に益々広まっていること、およびしばしば記憶の低下を伴っていることへの悩みであることに留意すべきである。1日1回の投与方式はとくに高齢患者のコンプライアンスの上昇に有用であろう。

【0004】

他の抗パーキンソン薬と共通して、プラミペキソールは望ましくない副作用を生じる可能性が高い。プラミペキソールの副作用には起立性低血圧が包含され、この発症は用量依存性であると報告されている。またプラミペキソールの投薬を経験した患者には眠気とくに「睡眠発作」の増加が報告されている。このような睡眠発作には、患者が日々の生活の活動に従事している間たとえば自動車の運転中に眠りに落ちることが含まれ、事故の原因になることがある。プラミペキソールの新規な1日1回投与用の剤形の開発に際しては1日1回投与される新規な剤形が1日3回投与される現在の即時放出处方の錠剤と少なくとも同様に耐容性であり得るように、このような副作用が起こる可能性を考慮しなければならない。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は経口投与に適したプラミペキソールの1日1回投与剤形を提供することにある。本発明の更なる目的は、1日3回投与方式のプラミペキソール即時放出錠より副作用の可能性が大きい、このような剤形を提供することにある。さらに、本発明の目的は良好な耐容性を示すプラミペキソールの1日1回投与剤形の特徴を示すインビトロの放出プロファイルを同定することにある。さらに本発明の目的は、良好な治療効果と一致し、一方受入れ難い頻度および重篤度の副作用を生じない、インビボにおける薬物動態(PK)プロファイルを同定することにある。本発明の更なる目的は、このようなインビトロ放出および/またはインビボPKプロファイルを示す規範的剤形を提供することにある。

40

50

【 0 0 0 6 】

多くの薬物についての持続放出处方が文献に記載されてきた。たとえば、米国特許6,197,339には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ならびにデンプンからなるマトリックス中に(R) - 5,6 - ジヒドロ - 5 - (メチルアミノ) - 4H - イミダゾ [4,5 - ij] - キノリン - 2(1H) - オン(Z) - 2 - プテンジオエート (1 : 1) (ドーパミンD₂受容体アゴニストスマニロールマレエート) を含む持続放出錠が開示されている。この錠剤はパーキンソン病の処置に有用であることが開示されている。デンプンは、それにプレゼラチン化デンプンを含むのが適当であると開示されている。

【 0 0 0 7 】

米国特許5,458,887には、水膨潤性成分たとえばHPMCまたはポリエチレンオキシドと混合した薬物から構成される浸透圧コアからなり、水抵抗性ポリマーおよび小孔形成物質として働く少量の水溶性化合物からなるコーティングを施した制御放出錠が開示されている。水溶性化合物の溶出によってコーティング内に小孔が形成されると、水膨潤性成分がコアを拡張させ、薬物に富む表面と胃腸液の接触を提供するといわれている。

10

【 0 0 0 8 】

米国特許5,656,296には、薬物および低融点賦形剤からなるコア、ならびにpH非依存性の水不溶性ポリマーおよび水溶性フィルム形成ポリマーからなるコア上のコーティング層から構成される二重制御型持続放出处方が開示されている。

【 0 0 0 9 】

欧州特許出願EP 0 933 079には、高い硬度を有するが水性メジウム中で迅速に崩壊できる、錠剤の調製に適当といわれるデンプンが開示されている。完成した錠剤の引張強さはその硬度から計算される。

20

【 0 0 1 0 】

Hubbleら (1995), *Clinical Neuropharmacology* 18 (4), 338 - 347には、初期のパーキンソン病患者にプラミペキソールを1日3回投与した場合の効果、安全性、耐容性および薬物動態が記載されている。初期および進行したパーキンソン病の管理におけるプラミペキソールの使用についての総説はDoooley & Markham (1998), *Drug & Aging* 12 (6), 495-514に記載されている。この中にはプラミペキソールの1日1回投与または持続放出处方についての開示はない。

【 0 0 1 1 】

さらに最近になりBiglan & Holloway (2002), *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 3 (2), 197-210は、プラミペキソールおよびそのパーキンソン病における臨床上的有用性について総説し、クレアチンクリアランス15~34 mL/分により明らかな腎機能障害を有する患者では、Mirapex(R) 錠の毎日投与が推奨されることが記載されている。彼らはまた、ドーパミン受容体アゴニストは一般的に、起立性低血圧を伴うが、プラミペキソールの場合、無作為の対照臨床試験において、この併発症はプラセボより多くないように思えることを指摘している。しかしながらその中にはこのような試験からの証明が、初期のパーキンソン病でプラミペキソールを投与された患者では眠気の発症頻度が上昇していることを裏付けていることが報告されている。

30

【 0 0 1 2 】

プラミペキソール二塩酸塩錠の形態で1日3回投与されるプラミペキソールの定常状態でのPKの性質はWrightら (1997), *Journal of Clinical Pharmacology* 37, 520-525に報告され、男性および女性、両者とも定常状態のPK特性は1日用量4.5 mgまでは線状であると結論されている。

40

【 0 0 1 3 】

上述の特許および刊行物の記載は引用により本明細書に加入される。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 4 】

本発明は治療的に有効量のプラミペキソールまたはその医薬的に許容される塩および少なくとも1種の医薬的に許容される賦形剤からなる経口的に送達可能な医薬組成物を提供

50

する。上述の組成物は、(a)標準溶出試験にその組成物を配置して2時間以内に平均約20%以下のプラミペキソールが溶出するインビトロ放出プロフィール；ならびに(b)健常成人に単一用量の経口投与後、平均20%吸収に達するまでの時間が約2時間以上および/または平均40%吸収に達するまでの時間が約4時間以上であるインビボにおけるプラミペキソール吸収プロフィール；の、少なくとも1つを示す。

【0015】

本発明はさらに、ドーパミン受容体アゴニストが必要とされる状態または障害を有する対象の処置方法を提供する。この方法は対象に、治療的有効量のプラミペキソールまたはその医薬的に許容される塩および少なくとも1種の医薬的に許容される賦形剤からなる経口的に送達可能な医薬組成物を1日1回だけ経口的に投与することからなる。上述の組成物は、(a)標準溶出試験にその組成物を配置して2時間以内に平均約20%以下のプラミペキソールが溶出するインビトロ放出プロフィール；ならびに(b)健常成人に単一用量の経口投与後、平均20%吸収に達するまでの時間が約2時間以上および/または平均40%吸収に達するまでの時間が約4時間以上であるインビボにおけるプラミペキソールの吸収プロフィール；の、少なくとも1つを示す。

10

【0016】

本発明はさらに、プラミペキソールの経口的持続放出送達に適切なプラミペキソールまたはその医薬的に許容される塩の処方を選択する方法を提供する。第一の実施態様によれば、この方法はインビトロ溶出試験における標準条件下、溶出メジウム中に候補処方を配置し、溶出メジウム中に候補処方を配置してから2時間以内に平均約20%以下のプラミペキソールが溶出した場合、候補処方は選択に相当であるとみなされる。第二の実施態様においては健常成人に候補処方の単一用量を経口投与後に薬物動態学試験を実施し、上記試験からインビボにおけるプラミペキソールの吸収プロフィールを誘導することからなる方法である。この場合、平均20%吸収に達するまでの時間が約2時間以上および/または平均40%吸収に達するまでの時間が約4時間以上であれば、候補処方は選択に相当であるとみなされる。

20

【0017】

「経口的に送達可能」の語はここでは経口投与および口内投与(たとえば舌下またはバツカル投与)に適切な手段を意味するが、本発明の組成物は主として、経口投与、すなわち嚥下に適合する。組成物が個々の固体製品、たとえば錠剤またはカプセルの形態の場合には、典型的にはその全体または分割した部分を水または他の飲用液体の助けで嚥下する。

30

【0018】

プラミペキソールの「治療的有効量」の語はここでは、投薬計画の部分として投与される場合、ドーパミン受容体アゴニストが必要とされる状態もしくは障害の処置に治療的な利益を提供する1日投与量を意味する。用量あたりの適当量は、プラミペキソール二塩酸塩一水和物当量として表して約0.1~約10 mg、好ましくは約0.3~約5 mgの範囲に見出されると考えられ、たとえば約0.375、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0または4.5 mgである。

【0019】

「標準溶出試験」はここでは米国薬局方24版(2000)(USP 24)1941-1943頁に従って実施され、それに記載された装置1を用い、スピンドル回転速度100 rpmにおいて、0.05 Mリン酸緩衝液、pH 6.8、37 の溶出メジウム中で実施するか、またはそれに実質的に等しい他の試験条件により行われる。

40

【0020】

インビボ「吸収」の語はここではプラミペキソール単一用量の経口投与後の標準PK試験データから慣用方法で計算した、血流中に入ったプラミペキソールの百分率を意味する。PKデータは生物学的データに通常認められる変動を生じやすいので、上に特定した百分率は、通常、少なくとも約8例の健常成人個体の母集団からの標準的な統計処理による平均と理解すべきである。

50

【 0 0 2 1 】

ここで「対象」とは、任意の種の動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。ここで、ドーパミン受容体アゴニストが「必要」といわれる対象の状態および障害は、その状態および障害のためのドーパミン受容体アゴニストがとくに規制当局によって承認されているものに限定されず、ドーパミン受容体アゴニストによる処置に応答することが医師に知られた、もしくは確信されている他の状態および障害を包含する。ここでは「処置」の語は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、予防的処置を包含する。

【 0 0 2 2 】

本発明の組成物は数多くの驚くべき、予期せぬ特徴および利点を示す。

【 0 0 2 3 】

第一に、持続放出性剤形は通常、たとえば、迅速な代謝、排泄または他の枯渇経路により血漿中での半減期が短い薬物の投与間隔を長くできることが望ましい場合に求められる。パーキンソン病の処置に用いられる薬物の中でレボドーパは、約1.5時間という短い消失半減期 ($T_{1/2}$) を有するよく知られた例である。Colosimo & De Michele (1999), European Journal of Neurology 6 (1), 1-21参照。これに反して、プラミペキソールの $T_{1/2}$ は特定の試験に応じて変化し、約9～約14時間であり、この理由から、1日1回投与を可能にする処方に特別な考慮を要求することは期待されないと思われる。

【 0 0 2 4 】

第二に、プラミペキソールは少なくともその二塩酸塩の形態では、高い水溶性を有する (20～25 において約200 mg/mL)。水溶性の高い薬物は、水性メジウムたとえば胃腸液に暴露されると薬物が剤形の外に迅速に浸出される傾向があるので、通常、持続放出形態の処方 は 困 難 である。

【 0 0 2 5 】

第三に、本明細書において明らかにされるように、たとえば50%または80%溶出に達する時間のような標準的パラメーターにより特徴づけられるインビトロ放出プロファイルにおいてきわめて類似するプラミペキソールの剤形は、本明細書で明らかにされるように、きわめて有意な方法で異なるインビボPKプロファイルを有する。インビトロ試験において類似の50%および80%溶出時間を有する剤形間のPKプロファイルの差は、本発明の基準に合致する剤形およびそれに合致しない剤形間の差を明らかにすることができる。

【 0 0 2 6 】

この最後の所見はとくに、本明細書で証明されるように、個々の剤形について明白な、密接なインビトロ/インビボ相関に照らして予期し難いものである。驚くべきことにここに記載するインビトロ試験における初期時点 (約2時間まで) および/または初期溶出率 (約20%溶出まで) についてのデータは、本発明と一致するPKプロファイルを指示することが見出される。すなわち、インビトロ試験の2時間の時点で約20%以下の溶出を示すプラミペキソール組成物は望ましいインビボPKプロファイルを強く指示し、一方、より早い初期溶出を示す組成物は、50%および80%溶出時間に差がなくても、望ましいインビボPKプロファイルを指示しない。

【 0 0 2 7 】

本発明のこれらのおよび他の特徴、利益および利点は以下の開示から明らかになるものと確信する。

【 0 0 2 8 】

図1は、プラミペキソール二塩酸塩一水和物0.375 mgの持続放出錠3種類のインビトロ溶出プロファイルを示すグラフであり、実施例6にさらに詳述する。

図2は、プラミペキソール二塩酸塩一水和物0.375 mgを、0.125 mgの即時放出錠で8時間間隔で3回の投与として、または各3種の異なる持続放出錠0.375 mg用量1回の投与として、経口的に投与した後の経時的な平均プラミペキソール血漿濃度を示すヒトPK研究のグラフであり、実施例7にさらに詳述する。

図3は、実施例1のプラミペキソール二塩酸塩錠についてのインビトロ/インビボ相関を示す。

10

20

30

40

50

図4は、実施例2のプラミペキソール二塩酸塩錠についてのインビトロ/インビボ相関を示す。

図5は、実施例5のプラミペキソール二塩酸塩錠についてのインビトロ/インビボ相関を示す。

【0029】

一実施態様においては、本発明のプラミペキソール組成物は、以下の少なくとも一つ、すなわち

(a) 標準溶出試験にその組成物を配置して2時間以内に平均約20%以下のプラミペキソールが溶出するインビトロ放出プロファイル；ならびに

(b) 健常成人に単一用量の経口投与後、平均20%吸収に達するまでの時間が約2時間以上および/または平均40%吸収に達するまでの時間が約4時間以上であるインビボにおけるプラミペキソールの吸収プロファイル；の、少なくとも一つを示す。

【0030】

したがって特定の実施態様においては、組成物は少なくとも上述の(a)に掲げるインビトロ試験を満足する。

【0031】

他の実施態様においては、組成物は少なくとも上述の(b)に掲げるインビボ試験を満足する。

【0032】

上記インビトロ試験を満足するためには、USP 24に従い装置1を用い、スピンドル回転速度100 rpm、0.05 Mリン酸緩衝液、pH 6.8の溶出メジウム中37 で実施する溶出試験、またはそれに実質的に等しい試験において配置2時間以内に溶出するのは、最初に組成物中に含有されたプラミペキソールの平均約20%以下でなければならない。好ましくはこのような試験において、1時間以内に溶出するのはプラミペキソールの約12%以下でなければならない。50%溶出に到達するまでの時間は、好ましくは少なくとも約4時間、さらに好ましくは少なくとも約6時間である。80%溶出に到達するまでの時間は好ましくは少なくとも約8時間、さらに好ましくは少なくとも約12時間である。

【0033】

インビボ試験を満足するためには、健常な成人ヒト対象における単一用量PK試験のデータが、投与後約2時間の時点で平均吸収がまだ20%に達していない、および/または投与後約4時間の時点で平均吸収がまだ40%に達していない吸収プロファイルと一致しなければならない。好ましくは、平均40%の吸収に達する時間は少なくとも約5時間、さらに好ましくは少なくとも約6時間である。

【0034】

組成物は、1日1回投与した場合、同じ1日用量であって1日3回投与される即時放出プラミペキソール二塩酸塩対照処方たとえばMirapex^(R)錠と実質的に同等な生物学適利用性(AUC₀₋₄₈またはAUC₀₋によって慣用的に表される)を示すことが好ましい。この関係では、「実質的に同等」の語はこのような好ましい組成物の生物学的利用性が、対照処方の約0.8~約1.25倍であることを意味する。

【0035】

0.375 mg (プラミペキソール二塩酸塩一水和物当量として表示)の単一用量で組成物を投与したのち、プラミペキソールの最大血漿濃度(C_{max})は約0.3 ng/mL以下であることが好ましい。さらに高用量の投与では好ましいC_{max}の上限は比例して増大し、プラミペキソールの薬物動態は1日用量4.5 mgまでは実質的に用量依存的に線状であることが知られている(Wrightら, 1997, 前出)。

【0036】

組成物の単一用量の投与後、プラミペキソールの最大血漿濃度に達するまでの時間(T_{max})は少なくとも約6時間、好ましくは少なくとも約8時間であることが好ましい。

【0037】

組成物は、上に定義した対照処方の場合より実質的に大きくない変動比を有する定常状

10

20

30

40

50

態の血漿濃度と一致するPKプロファイルを示すことが好ましい。変動比 (FR) は次式：

$$FR = (C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$$

(式中、 C_{max} 、 C_{min} および C_{avg} はそれぞれ最大、最小および平均血漿濃度を示す) によって定義される。

【0038】

候補組成物について上に特定したパラメータを出すために用いられるPK試験は、好ましくは本技術分野で一般的に受け容れられているプロトコールに従って実施される。この試験には、好ましくは少なくとも6例、さらに好ましくは少なくとも8例、最も好ましくは少なくとも10例の対象を組み入れ、候補組成物が投与される。

【0039】

上に特定したインピトロ放出および/またはインピボPKパラメータを有する組成物は、他の1日1回投与剤形に比べて高い C_{max} および短い T_{max} の組み合わせに関連すると思われる望ましくない副作用を引き起こす可能性が低いという利点がある。好ましくは、副作用の発生率は、1日3回の投薬計画で投与されるたとえばMirapex^(R)錠のような即時放出剤形の場合より大きくない。さらに好ましくは副作用の発生率は、このような即時放出投薬計画の場合よりも一層小さい。これらの利点は1日投与量が増大するほどさらに著しくなることが予想される。

【0040】

本発明の組成物は、プラミベキソールまたはその医薬的に許容される塩の治療的に有効な1日投与量からなる。ここで言及されるプラミベキソールまたは他の活性薬剤は、そのラセミ体、エナンチオマー、多形、水和物および溶媒和化合物を包含するものと理解すべきである。使用されるプラミベキソールは好ましくは、そのS-エナンチオマー形態、(S)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-(プロピルアミノ)-ベンゾチアゾールである。

【0041】

プラミベキソールの塩、とくに水に中等度ないし高度な溶解性を示す塩の使用が好ましい。例示的な塩には、たとえば以下の酸：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-ヒドロキシ安息香酸、トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、アントラニル酸、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸、クエン酸、イソクエン酸、コハク酸、アスコルビン酸、乳酸、グリコール酸、グルコン酸、グルクロン酸、ピルピン酸、オキサロ酢酸、フマル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、ステアリン酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、パモ酸、パントテン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルギン酸、-ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸およびガラクトロン酸から製造される塩が包含される。

【0042】

プラミベキソールの好ましい塩は二塩酸塩であり、最も好ましい形態はその一水和物である。

【0043】

ここで有用なプラミベキソールおよびその塩は二塩酸塩を含めて、特許および他のプラミベキソールに関する文献に開示された方法を含む、それ自体既知の方法によって製造することができる。

【0044】

組成物は経口投与に適切な任意の形態とすることができるが、通常は個々の固体投与量単位たとえば錠剤またはカプセルとして処方される。この場合、プラミベキソールまたはその塩は固体粒子として存在し、1またはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤とともに処方される。賦形剤は一部、上に定義したものと一致する放出プロファイルおよび/またはPKプロファイルを与えるように選択される。

【0045】

本発明の組成物中に存在するプラミベキソールの量は、一度に投与される1個~少数の

10

20

30

40

50

複数個たとえば1～約4個の投与量単位で1日用量を提供するのに十分な量である。好ましくは1日用量全部が単一投与量単位で送達される。投与量単位あたり約0.1～約10 mgの量または組成物の重量に対し約0.05～約5%が一般に相当である。投与量単位あたりのプラミベキソールの量は好ましくは約0.2～約6 mg、さらに好ましくは約0.3～約5 mgである。ここで想定される1錠あたりの特定量には、プラミベキソール二塩酸塩一水和物0.375、0.5、0.75、1.0、1.5、3.0および4.5 mgが包含される。

【0046】

本明細書において定義された放出および/またはPKプロファイルが達成されている限り、プラミベキソールについて選択される特定の処方限定はない。このようなプロファイルは1またはそれ以上の放出修飾手段の使用によって達成される。本発明の組成物における使用に適した放出修飾手段の例には、プラミベキソールが分散されたポリマーマトリックス；全投与量単位またはプラミベキソール含有粒子、顆粒、ビーズもしくは投与量単位内の領域を包囲する放出制御層またはコーティング；および浸透圧ポンプが包含される。

10

【0047】

一実施態様においては、組成物はプラミベキソールまたはその塩から構成され、それを親水性ポリマーおよびデンプンからなるマトリックス中に分散させた錠剤の形態とする。好ましくは、デンプンは錠剤の代表的な固体分割合において少なくとも約0.15 kNcm⁻²の引張強さ、たとえば約0.75～約0.85、例示的には0.8を示す。

【0048】

本発明の実施態様において有用な親水性ポリマーは、全体として、ポリマーに親水性を付与するのに十分な数および配置の、親水性置換基たとえばヒドロキシおよびカルボキシ基を有する医薬的に許容されるポリマー材料である。適当な親水性ポリマーにはそれらに限定されるものではないが、メチルセルロース、HPMC（ヒプロメロース）、カルメロースナトリウム（カルボキシメチルセルロースナトリウム）およびカルボマー（ポリアクリル酸）が包含される。場合により、1種より多くのこのようなポリマーを使用することができる。

20

【0049】

HPMCは好ましい親水性ポリマーである。様々なタイプおよび等級のHPMCが利用可能である。一実施態様においては、好ましくはUSP 24のような標準的薬局方に挙げられた規格に合致するHPMC 2208型が用いられる。HPMC 2208型は19～24重量%のメトキシおよび12重量%のヒドロキシプロポキシ置換基を含有する。とくに適当なHPMCは約100～約10,000 mPaの範囲の公称粘度を有する。適当なHPMC 2208型の例では約3,000～約5,600 mPaの測定粘度で、約4000の公称粘度を有する。このようなHPMCはたとえばMethocel^(R)K4MPとしてDow Chemical社から、また実質的に同等な製品が他の製造業者から入手できる。

30

【0050】

組成物中における親水性ポリマーの量は、選択された特定のポリマー、活性薬剤および所望の持続放出プロファイルに依存する。しかしながら通常、親水性ポリマーは組成物の重量に対して約20%～約70%、好ましくは約30%～約60%、さらに好ましくは約35%～約50%包含される。HPMC 2208型の例示的な場合には、適当量は組成物の重量に対して一般に、約30%～約60%、好ましくは約35%～約50%、たとえば約40%である。

40

【0051】

理論に拘泥するものではないが、親水性ポリマーはたとえば胃腸管内におけるポリマーの緩徐な溶出または侵食によって、プラミベキソールの延長または持続する放出を提供するよう機能するものと考えられる。

【0052】

本発明に有用なデンプンには任意の適当な植物原料たとえばトウモロコシ、小麦、米、タピオカ、ジャガイモ等のデンプンが包含される。好ましいデンプンは比較的高い比率のアミロース対アミロペクチンを有し、たとえば少なくとも約20%、さらに好ましくは少なくとも約25%のアミロースを含有する。とくに好ましいものはデンプンの流動性を高め、直接圧縮が可能になるように処理した修飾デンプンの1種のプレゼラチン化デンプンであ

50

る。プレゼラチン化デンプンは一部または全部に使用することができる。

【0053】

理論に拘泥はしないが、本発明の実施態様の組成物中におけるデンプンの主たる機能は結合剤としてであると考えられる。ここに定義される好ましい引張強さ基準に合致するデンプンは、ここでは「スーパー結合剤」と呼ばれることがある。

【0054】

本実施態様の組成物中におけるデンプンの量は通常、錠剤処方中に結合剤として慣用的に含まれる量よりも多い。適当な量は一般に、重量で約25%～約75%の範囲に見出される。デンプンの量は組成物の重量に対して、好ましくは約40%～約70%、さらに好ましくは約45%～約65%であり、例えば約50%である。

10

【0055】

デンプンサンプルの引張強さは任意の適当な試験によって測定することができる。例示的な試験操作はHiestand & Smith (1984), Powder Technology 38, 145-159およびHiestand & Smith (1991), International Journal of Pharmaceutics 67, 231-246に記載されている。これらの文献は引用により本明細書に加入される。

【0056】

使用できる引張強さ試験（本明細書では「三軸引張強さ試験」という）の一例は、一連のデンプンサンプル成型物の調製を要求し、ついでコンピューター化した多機能錠剤テスター（MTT）を用いて成型物の引張強さを測定する。成型物は様々な程度の圧縮力で調製し、様々な固体分割合を有する成型物を提供する。持続放出錠剤は通常約0.8の固体分割合を有するので、このような固体分割合にほぼ等しい成型物の調製が有用である。

20

【0057】

デンプンサンプルの絶対密度はヘリウム - 空気比重瓶を用いて測定することができる。

【0058】

成型物の調製には、コンピューター制御三軸錠剤プレスが使用される。錠剤プレスのパンチおよびダイをロードしたセルからの電圧出力は最初0に合わせる。パンチおよびダイをステアリン酸マグネシウム粉末で滑沢化し、ダイ・アッセンブリーをプレス中に置く。圧縮および減圧のパラメーターはコンピューター上で選択される。成型すべきデンプンの所望量を秤量し、ダイ・キャピティに注入する。得られた粉末床をスパークテルで平らにする。パンチをダイに挿入し、コンピューター制御された圧縮/減圧サイクルを開始する。

30

【0059】

圧縮相終了の直前に、成型物の厚さをLVDTで測定して記録する。圧縮相終了時に、パンチをロードしたセルの電圧を測定して最終的な圧縮力を記録する。

【0060】

減圧相の終了時にパンチおよびダイのラムを取り外す。成型物をダイから取出し、クラッキングまたはスティッキングのような傷がないか検査する。クラッキングは、減圧時間を上昇させることにより低減させることができる。成型物に傷がなければ、見かけの密度の測定が可能ないように長さ、幅、厚さおよび重量を測定する。固体分割合は見かけの密度によって絶対密度を除することにより計算される。

40

【0061】

引張強さ測定のためのMTTの調製には適当なソフトウェアプログラムを走らせる。プラテンをMTTのねじ込み、引張強さアッセンブリーをプラテンと反対側のMTT中に滑り込ませる。ロードセルシグナルはコンピューターを介してモニターし、シグナルコンディショナー上のゼロオフセットを可能な限り0に近い陽性ベースライン電圧に設定する。順行速度は約15秒の一定時間を発生するように選択される（通常、選択される速度は約0.8～1.2 m s⁻¹）。

【0062】

試験する成型物は引張強さアッセンブリーのホルダー中に置く。モーターはコンピューターを介して始動し、成型物の表面が検出されるまで成型物の方向にプラテンを運び、プ

50

ラテンを成型物から数ミリの位置で停止させる。オシロスコープを成型物に適用された力を記録するように起動させて、モーターを再始動する。プラテンをクラッキングが肉眼または音で検出されるまで成型物に駆動し、モーターを直ちに逆転させる。

【 0 0 6 3 】

ピークの力はオシロスコープのトレースから記録する。引張強さは、適当なコンピュータソフトウェアを用いてピークの力から計算する。

【 0 0 6 4 】

固体分割合約0.8で成型物を用いた数回の試行から、データをプロットし、0.8の固体分割合における引張強さを評価する。約0.8の固体分割合における引張強さが約0.15 kN cm⁻²またはそれ以上の場合には、デンプンサンプルは本発明の実施態様による組成物の調製への使用に相当であるとみなされる。

10

【 0 0 6 5 】

今回驚くべきことに、製造のセッティングの実行がより簡単な、はるかに単純な試験がデンプンサンプルの引張強さの評価に使用することが可能であり、とくに所望の持続放出錠の代表的な固体分割合においてデンプンサンプルが少なくとも約0.15 kN cm⁻²の引張強さを有するかどうかを測定するために使用することができるということがわかった。

【 0 0 6 6 】

この試験によれば、デンプンサンプルの成型物は様々な圧縮力で標準的な自動錠剤プレスで製造される。たとえば、適当な直径（たとえば300 mgの成型物について10 / 32インチまたは約0.7 cm）の平面ツーリングを装着したCarverプレス（たとえばモデル3888.1DT00）を約4 ~ 約16 kN（約900 ~ 約3600 lbf）の圧縮力で操作し、滞留時間を少なくとも約4秒にすると満足できる結果が得られた。例示的には、このような成型物は1000、1500、2000および3000 lbf（4.45、6.67、8.90および13.34 kN）で調製することができる。好ましい滞留時間は少なくとも約10秒、さらに好ましくは少なくとも約30秒、なおさらに好ましくは少なくとも約60秒が使用される。たとえば、滞留時間90秒が満足できる結果を与えることが見出された。各成型物の重量、直径および厚さを正確に測定すると（別法として直径はツーリングの場合と等しいと仮定することができる）、見かけの密度の計算が可能となり、したがって上述のように、固体分割合、絶対密度をたとえばヘリウム - 空気比重瓶を用いて測定することができる。

20

【 0 0 6 7 】

このようにして調製された各成型物の硬度を、ついで任意の、適当な錠剤硬度試験、たとえばKey HT 500硬度テスターにより測定する。硬度は成型物の破壊を起こさせるのに必要な力の目安となり、通常キロボンド（kp）またはStrong - Cobb単位（SCU）のような単位で表される。約10.2 kpまたは約14.4 SCUの硬度は0.1 kNに相当する。

30

【 0 0 6 8 】

本発明の目的では、成型物の破壊に必要な力は引張強さに等しいと考えられる。すなわち、引張強さ（ T (kN cm⁻²)) は次式：

$$T = 2 F / D H$$

（式中Fは破壊を起こすのに要求される力（kN）であり、Dは成型物の直径（cm）であり、Hは成型物の厚さ（cm）である）から計算することができる。たとえば直径0.7 cm、厚さ0.4 cm、硬度20 SCU（0.139 kNの力に相当）の成型物は計算された引張強さ0.316 kN cm⁻²を有する。

40

【 0 0 6 9 】

次に引張強さと固体分割合の間の関係をデンプンサンプルについて確立させる。これは引張強さおよび固体分割合についてのデータをグラフ上にプロットするか（固体分割合は、成型物の製造時に圧縮力の上昇とともに増大する傾向がある）、または回帰分析を実行することにより行うことができる。その関係から固体分割合の標準化された値における引張強さを推定することができる。選択された標準値は所望の持続放出錠の固体分割合を代表する値、たとえば0.8である。

【 0 0 7 0 】

50

成型物の材料がプレゼラチン化デンプンである場合、直前に述べた単純な試験で測定される引張強さは、驚くべきことに前述の三軸引張強さ試験法（この方法は、Hiestand & Smith (1984, 前出)に開示された方法のような、本技術分野において既知の方法にほぼ類似する）で測定した「真の」引張強さの測定値に近似することが見出された。

【0071】

本発明の試験方法においては、滞留時間が長いほど（たとえば90秒）、滞留時間がきわめて短い場合（たとえば4秒）に比べて三軸引張強さとの相関が良好なことも見出された（以下の実施例1ならびに図1および図2参照）。

【0072】

とくに好ましいデンプンは、所望の持続放出錠の代表的な固体分割合において、少なくとも約0.175 kN cm⁻²の引張強さ、さらに好ましくは少なくとも約0.2 kN cm⁻²の引張強さを有する。

【0073】

商業的に入手できるプレゼラチン化デンプン中、本発明の実施態様の組成物における使用が好ましいタイプのデンプンでも引張強さにかなりの変動がある。本明細書で確立された引張強さ基準に合致しないプレゼラチン化デンプンは、たとえば上述の方法で試験しないと容易には同定されない。このようなプレゼラチン化デンプンは一般に、以下に掲げる理由により、プラミペキソールの持続放出マトリックス錠剤処方 of 商業規模での製造には不適當である。

【0074】

デンプンおよび水溶性薬物またはプロドラッグ用のマトリックスとして働く親水性ポリマーからなる非コーティング錠またはコーティング前の錠剤コアは、高速での錠剤製造操作の間（錠剤の容器への充填までを含む全工程）に負荷される機械的ストレスによる破壊および/または摩擦に抵抗できるように、ある最小限の硬度を持たなければならない。許容される最小限の硬度は、機械的ストレスの強度を包含する多くの因子に依存するが、通常は少なくとも約20 SCU、好ましくは少なくとも約22 SCU、さらに好ましくは少なくとも約24 SCU（約17 kp）である。

【0075】

硬度は、錠剤プレスによって適用される圧縮力の増大により上昇し得るが、あるレベルまでに限られる。少なくとも本明細書に記載される錠剤の場合には、ある圧縮力以上にさらに増大させても錠剤の硬度はほとんどまたは全く上昇しない。換言すれば、特定のデンプン/親水性ポリマー/活性物質組成物の圧縮により達成できる最大の硬度がある。得られる最大硬度が、高速度の錠剤製造操作の機械的ストレスに耐えるのに不十分であるデンプンは、本発明の目的には適さない。図3に示すように、ある種のプレゼラチン化デンプンは最大硬度20 SCUまたはそれ以下を与え、これらはここでは引張強さの低いデンプンとして同定される（滞留時間90秒を用いる本発明の試験方法により0.1 kN cm⁻²又はそれ以下）。

【0076】

引張強さの低いデンプンで少なくとも約20 SCUの最大硬度が達成できたとしても、それは極端に高い圧縮力の使用によってのみ達成され得るものである。このような力の要求は速度および効率を低下させ、錠剤製造操作のコストを増大させ、これらの理由から望ましくない。

【0077】

圧縮後に錠剤を付加的処理工程に付す場合、とくにコーティング工程では機械的ストレスへの暴露が著しく増大する。したがって、好ましい実施態様においては本発明の持続放出錠はさらにコーティングからなる。

【0078】

水溶性の高い塩たとえばプラミペキソール二塩酸塩では特に、親水性ポリマーマトリックスは、十分長い期間の持続放出を提供して、1日1回投与を可能にするためには不適當であることが多い。このような塩は、水性メジウムたとえば胃腸液に接触すると親水性マ

10

20

30

40

50

トリックスから容易に侵出されると考えられる。したがって薬物の放出過程をさらに緩徐化するために錠剤の周囲に放出制御コーティングを施すことが望ましい。このようなコーティングは通常、疎水性または水不溶性ポリマー化合物たとえばエチルセルロースとともに親水性または水溶性小孔形成成分たとえばHPMCからなる。

【0079】

代表的な錠剤の固体分割合において（たとえば約0.75～約0.85）、少なくとも約0.15 kN cm⁻²、好ましくは少なくとも約0.175 kN cm⁻²、さらに好ましくは少なくとも約0.2 kN cm⁻²の引張強さを有するデンブンプが使用される場合、組成物は、放出制御層を有する錠剤のコーティング工程を包含する高速での錠剤製造操作にとくに適していることが見出された。

10

【0080】

エチルセルロースおよびHPMCの代替として、放出コーティング層の成分には他のセルロースポリマー（たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロースエステル、たとえばセルロースアセテート等）、ポリビニルアセテート、ポリビニルピロリドン、アクリル酸およびメタクリル酸およびそれらのエステルのポリマーおよびコポリマー、ポリエチレングリコール、カラゲナンおよび他のガム等が包含される。

【0081】

放出制御層が存在する場合にはこれは通常、錠剤全体の重量に対して約1%～約15%、好ましくは約2.5%～約10%を構成する。疎水性または水不溶性成分は、好ましくはエチルセルロースからなり、通常錠剤全体の重量に対して約1%～約10%、好ましくは約2%～約7%を構成する。小孔形成成分は好ましくはHPMCからなり、水不溶性または疎水性成分の重量に対して約5%～約50%、好ましくは約10%～約40%の量を存在させる。

20

【0082】

コーティングが存在する場合は、これには医薬的に許容される賦形剤たとえば可塑剤、染料等を、場合により付加的に含有させることができる。

【0083】

たとえば、錠剤コアの重量（すなわち、コーティングを除く錠剤重量）に対して約2.5%～約5%量の放出制御層は、エチルセルロースベースの材料（たとえばColorconのSurelease^(R)）およびHPMC - ベースの小孔形成材料（たとえばColorconのOpadry^(R)）重量比約3：1～約4：1から構成される。

30

【0084】

放出制御層またはコーティングは、できるだけ均一な厚さに適用して、プラミベキソールの放出速度の至適制御を提供しなければならない。

【0085】

別法としてまたはさらに、本発明の持続放出錠は非機能コーティングを含む。非機能コーティングはポリマー成分たとえばHPMCと、場合により他の成分たとえば1またはそれ以上の可塑剤、着色剤等から構成される。本発明の関係では「非機能」の語は錠剤の放出性に実質的に作用しないことを意味し、コーティングが有用な目的には働かない意味で解すべきではない。たとえば、このようなコーティングは、錠剤に識別可能な外観を付与し、包装および輸送時の摩擦から保護し、嚥下しやすさを改善し、および/または他の利点を有する。非機能コーティングは錠剤を完全に被覆するのに十分な量を適用しなければならない。錠剤全体の重量に対し、典型的には約1%～約10%の量、さらに典型的には約2.5%～約5%の量が適当である。

40

【0086】

本発明の実施態様における非コーティング錠またはコーティング錠のコアには、上述のデンブンプおよび親水性ポリマー成分に加えて、場合により、1またはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤を含有させることができる。このような賦形剤には、それらに限定されるものではないが、グライアントおよび滑沢剤が包含される。本技術分野において周知の他の慣用賦形剤も包含される。

50

【0087】

グライアントは錠剤の製造前および製造時に粉末の流動性の改善およびケーキングの低減のために使用される。適当なグライアントにはコロイド状二酸化ケイ素、マグネシウムトリシリケート、粉末セルロース、デンプン、タルク、三塩基性リン酸カルシウム等が含まれる。一実施態様においては、錠剤の重量に対しコロイド状二酸化ケイ素が約2%まで、好ましくは約0.2%～約0.6%の量でグライアントとして含まれる。

【0088】

滑沢剤は、たとえば上部パンチ（「ピッキング」）または下部パンチ（「スティッキング」）の表面への付着を防止することによって錠剤を形成する装置からの錠剤の剥離を向上させるために使用される。適当な滑沢剤にはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、カノラ油、パルミトステアリン酸グリセリル、水素添加植物油、酸化マグネシウム、鉱油、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアシルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、水素添加植物油、ステアリン酸亜鉛等が含まれる。一実施態様においては、錠剤の重量に対し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム約0.1%～約1.5%、好ましくは約0.3%～約1%が含まれる。

【0089】

錠剤は任意の適当なサイズおよび形状、たとえば丸形、卵形、多角形またはピロー形であってよく、場合により非機能性表面マーキングを施すことができる。とくにコーティング錠の場合には好ましくは全体を嚥下できるように設計され、したがって通常、割線は設けない。本発明の投与量単位組成物は容器中に包装して、関連情報たとえば投与量および投与情報、禁忌、使用上の注意、薬物の相互作用ならびに有害反応を提供する添付文書を付随させる。

【0090】

本発明はまた、ドーパミンD₂受容体アゴニストが必要とされる状態または障害を有する対象の処置方法を提供する。この方法は対象に、治療的有効量のプラミペキソールまたはその医薬的に許容される塩および少なくとも1種の医薬的に許容される賦形剤からなる、経口的に送達可能な医薬組成物を1日に1回だけ投与することからなり、上記組成物は、以下の少なくとも一つ、すなわち

(a) 本明細書で定義される標準溶出試験にその組成物を配置して2時間以内に平均約20%以下のプラミペキソールが溶出するインビトロ放出プロファイル；ならびに

(b) 健常成人に単一用量の経口投与後、平均20%吸収に達するまでの時間が約2時間以上および/または平均40%吸収に達するまでの時間が約4時間以上であるインビボにおけるプラミペキソールの吸収プロファイル；の、少なくとも一つを示す。

【0091】

この方法は、その状態または障害がパーキンソン病またはそれに随伴する併発症である場合にとくに有用である。

【0092】

プラミペキソールの適当な1日投与量は、プラミペキソール二塩酸塩一水和物として表して、例えば0.375、0.5、0.75、1.0、1.5、3.0および4.5 mgである。

【実施例1】

【0093】

10

20

30

40

【表 1】

表 1. 実施例 1 のプラミペキソール二塩酸塩錠の組成

成分	量 (mg)							
	0.375	0.75	1.5	3.0	4.5	0.375	0.375	4.5
プラミペキソール二塩酸塩一水和物								
HPMC2208 型 4000 mPas	140.0	140.0	140.0	140.0	140.0	70.0	157.5	157.5
プレゼラチン化デンプン	206.5	206.1	205.4	203.9	202.4	101.5	189.0	184.9
コロイド状二酸化ケイ素	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
ステアリン酸マグネシウム	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75
合計	350	350	350	350	350	175	350	350

【 0 0 9 4 】

滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）を除くすべての成分を篩にかけて塊を除去し、低剪断力ミキサーを24 rpmで10～30分間操作して完全に配合した。次に滑沢剤をミキサー中に篩過して、材料をさらに2～5分間配合した。得られた滑沢された混合物を、Kilian S 100錠剤製造機を用いて350 mgのピロー状錠剤に圧縮した。

【実施例 2】

【 0 0 9 5 】

表 2 に示す組成を有し、コーティングされたプラミペキソール二塩酸塩の持続放出錠を製造した。

【表 2】

表 2. 実施例 2 のコーティング錠の組成

成分	量 (mg)
プラミペキソール二塩酸塩一水和物	0.375
HPMC 2208 型, 4000 mPas	140.0
プレゼラチン化デンプン	206.5
コロイド状二酸化ケイ素	1.4
ステアリン酸マグネシウム	1.75
総コア	350
エチルセルロースベースのコーティング材料 (Surelease ^(R))	7.88
HPMC ベースのコーティング材料 (Opadry ^(R))	2.63
総コーティング	10.5

【 0 0 9 6 】

錠剤コアは実施例 1 のように正確に調製した。コーティング溶液は次のように調製した。すなわち Opadry^(R) HPMC ベースの材料 6.004 g 量を 106.682 g の水に加え 45 分間混合して HPMC 混合物を得た。次に、72.045 g の Surelease^(R) エチルセルロースベースの材料を HPMC 混合物に加え、さらに 30 分間混合してコーティング溶液を得た。

【 0 0 9 7 】

コーティング溶液は錠剤コアに3%の重量増加を与える量だけ適用した。得られたコーティング錠を12インチ（約30 cm）のVector LCDSまたは約24インチ（約60 cm）のThomas Accela - Coataのコーティングパンを使用し、少なくとも約70 °Cの床温度で約15分間硬化させた。硬化後、温度を約8分間にわたって徐々に約45 °Cの排気温度まで低下させた。

【実施例3】

【0098】

表3に示す組成を有し、コーティングされたプラミペキソール二塩酸塩の持続放出錠を製造した。

【表3】

表3. 実施例3のコーティング錠の組成

成分	量 (mg)
プラミペキソール二塩酸塩一水和物	0.375
HPMC 2208 型, 4000 mPas	140.0
プレゼラチン化デンプン	206.5
コロイド状二酸化ケイ素	1.4
ステアリン酸マグネシウム	1.75
総コア	350
エチルセルロースベースのコーティング材料 (Surelease ^(R))	8.4
HPMC ベースのコーティング材料 (Opadry ^(R))	2.1
総コーティング	10.5

【0099】

錠剤コアは実施例1のように正確に調製した。コーティング溶液は次のように調製した。すなわちOpadry^(R) HPMCベースの材料4.801 g 量を103.041 g の水に加え45分間混合してHPMC混合物を得た。次に、76.819 g のSurelease^(R) エチルセルロースベースの材料をHPMC混合物に加え、さらに30分混合してコーティング溶液を得た。

【0100】

3%の重量増加を与えるコーティングおよびコーティング錠の硬化は実施例2と正確に同様に実施した。

【実施例4】

【0101】

表4に示す組成を有し、コーティングされたプラミペキソール二塩酸塩の持続放出錠を製造した。

【表 4】

表 4. 実施例 4 のコーティング錠の組成

成分	量 (mg)
プラミペキソール二塩酸塩一水和物	0.375
HPMC 2208 型, 4000 mPa s	140.0
プレゼラチン化デンプン	206.5
コロイド状二酸化ケイ素	1.4
ステアリン酸マグネシウム	1.75
総コア	350
エチルセルロースベースのコーティング材料 (Surelease ^(R))	13.13
HPMC ベースのコーティング材料 (Opadry ^(R))	4.38
総コーティング	17.5

10

20

【 0 1 0 2 】

錠剤コアは正確に実施例 1 のように調製した。コーティング溶液は次のように調製した。すなわち Opadry^(R) HPMC ベースの材料 10.003 g 量を 177.737 g の水に加え 45 分間混合して HPMC 混合物を得た。次に 120.03 g の Surelease^(R) エチルセルロースベースの材料を HPMC 混合物に加え、さらに 30 分混合してコーティング溶液を得た。

【 0 1 0 3 】

3 % の重量増加を与えるコーティングおよびコーティングされた錠剤の硬化は実施例 2 と正確に同様に実施した。この第一の硬化工程後、コーティングを反復して総錠剤重量の約 5 % の重量増加を与え、ついで少なくとも約 70 °C の床温度で約 15 分間硬化させた。硬化後、温度を約 8 分間にわたって徐々に約 45 °C の排気温度まで低下させた。

30

【実施例 5】

【 0 1 0 4 】

表 5 に示す組成を有し、コーティングされたプラミペキソール二塩酸塩の持続放出錠を製造した。

【表 5】

表 5. 実施例 5 のコーティング錠の組成

成分	量 (mg)
プラミペキソール二塩酸塩一水和物	0.375
HPMC 2208 型, 4000 mPa s	140.0
プレゼラチン化デンプン	206.5
コロイド状二酸化ケイ素	1.4
ステアリン酸マグネシウム	1.75
総コア	350
エチルセルロースベースのコーティング材料 (Surelease ^(R))	14.0
HPMC ベースのコーティング材料 (Opadry ^(R))	3.5
総コーティング	17.5

【 0 1 0 5 】

錠剤コアは正確に実施例 1 のように調製した。コーティング溶液は次のように調製した。すなわち Opadry^(R) HPMC ベースの材料 8.002 g 量を 171.735 g の水に加え 45 分間混合して HPMC 混合物を得た。次に 128.032 g の Surelease^(R) エチルセルロースベースの材料を HPMC 混合物に加え、さらに 30 分混合してコーティング溶液を得た。

【 0 1 0 6 】

5 % の重量増加を与えるコーティングおよびコーティングされた錠剤の硬化は実施例 2 と正確に同様に実施した。

【実施例 6】

【 0 1 0 7 】

実施例 1、2 および 5 それぞれのプラミペキソール二塩酸塩錠の溶出プロファイルは、以下の条件下に標準インピトロ USP 溶出アッセイにより評価した。USP 装置 1 を用い、スピンドル回転速度 100 rpm および温度 37 °C で溶出メジウム (0.05 M リン酸塩緩衝液 900 mL, pH 6.8) を攪拌した。

【 0 1 0 8 】

データは図 1 に示す。実施例 1 の非コーティング錠、および 25 % 小孔形成物質を含む 3 % コーティングを有する実施例 2 の錠剤は、全体的にきわめて類似した溶出プロファイルを示した。しかしながら詳細に検査すると、実施例 1 の非コーティング錠では、初期の溶出が速やかで、たとえば 1 および 2 時間のサンプリング時間では溶出率は、実施例 2 のコーティング錠の場合より大きかった。たとえば、1 時間では実施例 2 のコーティング錠は 11 % の溶出を示すのみであったが、一方、実施例 1 の非コーティング錠は 15 % の溶出を示した。同様に、2 時間では実施例 2 のコーティング錠は 20 % 以下の溶出を示したが、一方、実施例 1 の非コーティング錠では 24 % の溶出を示した。

【 0 1 0 9 】

20 % の小孔形成物質を含む 5 % コーティングを有する実施例 5 の錠剤の溶出は、実施例 1 または実施例 2 の錠剤のいずれよりもはるかに緩徐な溶出プロファイルを示した。

【実施例 7】

【 0 1 1 0 】

インピボ試験は、実施例 1、2 および 5 の持続放出または長期放出 (XR) 錠として処方されたプラミペキソールの生物学的利用性を評価するために、健常ヒト志願者において実

10

20

30

40

50

施し、即時放出（IR）プラミペキソール二塩酸塩錠による対照処置と比較し、プラミペキソールの安全性を、その吸収プロファイルがこれらの長期放出錠のように変化した場合において評価した。

【0111】

方法

試験は非盲検で、4 - ウエイ、無作為クロスオーバーデザインにより、18～55歳の範囲の男性および女性健常者を対象として実施した。各対象は、試験の過程で4種の処置の1つを受け、これは単一のセンターで実施された。計12例の対象が組み込まれた。対象は一夜絶食させ、ついでプラミペキソール二塩酸塩一水和物0.375 mgの経口用量を投与した。IR処方の場合、Mirapex^(R)錠として各0.125 mgの3回に等しく分割した用量を朝から始めて8時間間隔で与えた。実施例1、2および5のXR処方の場合は、0.375 mg錠を朝1回与えた。一連の血液サンプルを48時間の期間にわたり採取しPKを評価した。有害事象は同じく48時間の期間にわたり記録した。

10

【0112】

血漿プラミペキソール濃度はHPLC - MS / MS法によって定量され、アッセイ範囲0.05～15 ng / mLにおいて有効であった。すべての試行は生物分析的に受け容れられる標準検量基準および品質管理で合致した。すべてのサンプル濃度は定量の限界内にあったので、サンプルを予め希釈することはなかった。

【0113】

プラミペキソールのPKパラメーターは、Innaphaseの非線形回帰プログラム Kineticaを用いて非コンパートメント法により評価した。個々の血漿濃度データおよび各対象から血液採取した実時点を実験に使用した。初期の時点における定量限界より低い血漿濃度は0にセットし、一方、終期相における、定量限界より低い血漿濃度は分析から除いた。

20

【0114】

インビボにおけるプラミペキソールの吸収データはKineticaプログラムを用いるデコンボリューション・ルーチンにより誘導された。この分析を実施するために、対照処置からのプラミペキソール・データを、最初に、一次吸収との1 - コンパートメント・オープンPK配置モデルに適合させた。この適合に基づいて、血漿プラミペキソール濃度をプラミペキソール0.375 mgの静脈内ボラス投与についてシミュレートした。これらのシミュレートされたプラミペキソール濃度をデコンボリューション・ルーチンに使用した。

30

【0115】

プラミペキソールXR処方それぞれについてのインビトロ / インビボ相関は、インビトロ溶出の関数としてのインビボ吸収の線状関係の評価することによって検査した。

【0116】

反復する1日用量から生じる平均した定常濃度の予測を、個々の対象の観察された濃度 / 時間データからの時間毎の濃度の内挿、ついで重畳原理によって実施し、投与の6日目の濃度を予測した。この試験から得られる半減期の予測は、以前に報告された値と一致し、定常状態は4日目に達成されることを指示している。定常状態パラメーターすなわち、 T_{max} 、 C_{max} 、 C_{min} 、 AUC_{0-} 、 C_{avg} (AUC_{0-24} / として計算) およびFR (変動比、 $(C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$) として計算) もまたこの試行時に予測された。

40

【0117】

結果

組み入れられた12例の対象中10例が試験を完了した。2例は対照の処置を受ける前に脱落したので、それらのデータはPK分析には含めなかった。

【0118】

48時間にわたる評価期間におけるプラミペキソールの平均血漿濃度を図2に示す。個々の対象データに由来するPK評価値を表6に示す。

【表 6】

表 6. PK パラメーター (平均±標準偏差)

パラメーター	IR 錠 (Mirapex ^(R))	XR 錠		
		実施例 1	実施例 2	実施例 5
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	9.93±3.05	9.05±3.24	9.66±2.91	8.91±4.15
AUC ₀₋₄₈ (ng.h/mL)	8.60±2.63	7.76±2.83	7.60±2.00	7.07±2.77
C _{max} (ng/mL)	0.433±0.083	0.332±0.076	0.282±0.069	0.242±0.062
T _{max} (h)	15.9±3.4*	6.2±2.0	12.0±5.3	15.6±6.2
T _{1/2} (h)	9.1±2.6	11.4±4.1	11.9±2.8	12.1±6.0

*3 回目の 0.125 mg 錠の後に到達

【 0 1 1 9 】

XR錠についての平均累積吸収データ(24時間まで)を、実施例 6 からの対応するインビトロ溶出データとともに表 7 に示す。

【表 7】

表 7. XR 錠についてのインビトロ溶出およびインビボ吸収データ

時間 (h)	実施例 1		実施例 2		実施例 5	
	%溶出 (インビトロ)	%吸収 (インビボ)	%溶出 (インビトロ)	%吸収 (インビボ)	%溶出 (インビトロ)	%吸収 (インビボ)
0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1	15	10.6	11	3.3	2	0.0
2	24	21.1	20	13.2	7	0.5
4	36	43.2	34	30.0	20	15.0
6	47	52.3	46	39.4	31	23.9
8	55	57.8	55	45.6	41	29.6
12	69	68.6	70	57.1	56	41.6
16	79	75.5	80	67.4	69	51.1
24	90	83.6	92	83.2	85	64.8

【 0 1 2 0 】

表 7 のデータから誘導されるインビトロ/インビボ関連のプロットを、実施例 1、2 および 5 それぞれのXR錠について図 3 ~ 5 に示す。

【 0 1 2 1 】

予想される定常状態濃度から計算されたPKパラメーターの評価値を表 8 に示す。

【表 8】

表 8. 評価された定常状態 PK パラメーター (平均±標準偏差)

パラメーター	IR 錠 (Mirapex ^(R))	XR 錠		
		実施例 1	実施例 2	実施例 5
T _{max} (h)		5.4±1.9	5.6±1.3	8.0±2.8
C _{max} (ng/mL)	0.53±0.13	0.49±0.15	0.48±0.14	0.41±0.14
C _{min} (ng/mL)	0.29±0.14	0.22±0.12	0.27±0.11	0.25±0.15
C _{avg} (ng/mL)	0.40±0.13	0.36±0.14	0.38±0.12	0.34±0.15
AUC _{0-τ} (ng.h/mL)	9.63±3.12	8.66±3.29	9.00±2.92	8.06±3.52
FR	0.66±0.22	0.87±0.31	0.61±0.18	0.62±0.45

【0122】

この試験から脱落した対象は重篤でない有害事象、起立性低血圧を経験した。いずれの対象もこの有害事象が起こったとき実施例 1 の XR 錠で処置されていた。

【0123】

この試験では重篤な有害事象は記録されなかった。最も頻繁に報告された有害事象は起立性低血圧であり、2 例を除く全例でそれは本質的に一過性のものと考えられた。各処置において報告された重篤でない有害事象の個々の数を表 9 に示す。

【表 9】

表 9. 報告された重篤でない有害事象の数

	IR 錠 (Mirapex ^(R))	XR 錠		
		実施例 1	実施例 2	実施例 5
対象数	10	12	11	10
全事象	9	17	8	5
起立性低血圧	1	5	2	1

【0124】

考察

図 2 に示す平均血漿プラミペキソール濃度プロファイルは、実施例 1、2 および 5 の錠剤が IR 錠に比べて効果的にプラミペキソールの放出を延長していることを明らかに示している。実施例 1 および 2 の XR 錠では吸収の開始が約 1 時間遅れ、実施例 5 の XR 錠の投与約 3 時間後までは定量可能なレベルのプラミペキソールは観察されなかった。

【0125】

表 6 に示す誘導された PK パラメーター、とくに XR 錠の C_{max} および T_{max} データは、実施例 1 の錠剤が最速の吸収を示し、実施例 5 の錠剤が最も遅い吸収を示し、実施例 2 の錠剤はこの点に関し中間の値を示すことを指示している。

【0126】

実施例 1 の錠剤に伴う重篤でない有害事象の比較的高い発症頻度は、この処方からのプラミペキソールの比較的高速な放出を示唆し、これは比較的高い C_{max} を導き、このような処方の安全性プロファイルを害する。他方、実施例 2 および 5 の錠剤は、1 日 3 回投与され

るIR錠と少なくとも同様に好ましい安全性プロファイルを示す。表8に示すように、予測される変動比もまた実施例1の錠剤で最大であった。

【0127】

図3～5に示すように、各処方内には強力なインビトロ/インビボ相関が確立された。しかしながら、驚くべきことにインビトロ溶出データは、上に指摘したように最も早いサンプリング時間を除いて、実施例1の非コーティング錠と実施例2のコーティング錠とで、明確な差はなかった。

【図面の簡単な説明】

【0128】

【図1】 プラミペキソール二塩酸塩一水和物0.375 mgの持続放出錠3種類のインビトロ溶出プロファイルを示すグラフであり、実施例6にさらに詳述する。

10

【図2】 プラミペキソール二塩酸塩一水和物0.375 mgを、0.125 mgの即時放出錠で、8時間間隔で3回の投与として、または各3種の異なる持続放出錠0.375 mg用量1回の投与として、経口的に投与した後の経時的な平均プラミペキソール血漿濃度を示すヒトPK研究グラフである。

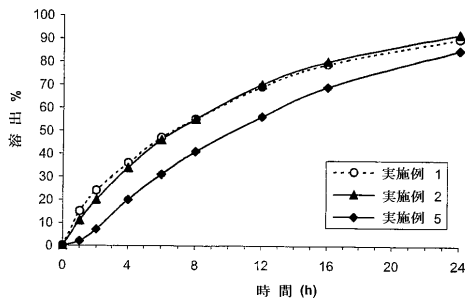
【図3】 実施例1のプラミペキソール二塩酸塩錠についてのインビトロ/インビボ相関を示す。

【図4】 実施例2のプラミペキソール二塩酸塩錠についてのインビトロ/インビボ相関を示す。

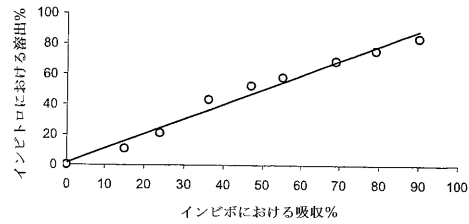
【図5】 実施例5のプラミペキソール二塩酸塩錠についてのインビトロ/インビボ相関を示す。

20

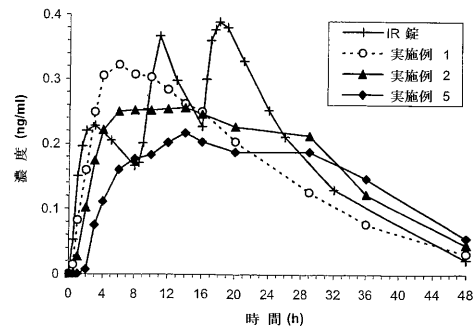
【図1】



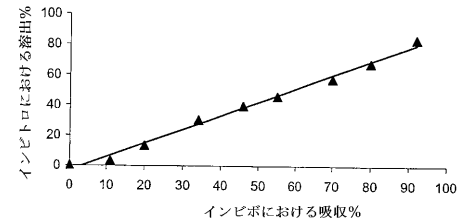
【図3】



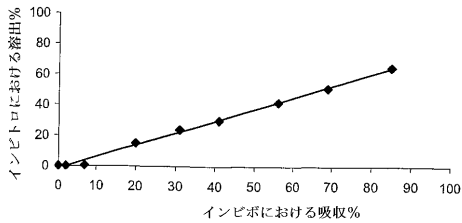
【図2】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/479,514

(32)優先日 平成15年6月18日(2003.6.18)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ジェラード・エム・ブレデー

アメリカ合衆国ミシガン州49024 . ポーティジ . ポトマックアヴェニュー2219

(72)発明者 ジョン・アール・ポールドウィン

アメリカ合衆国ミシガン州49001 . カラマズー . マリコーバトレイル9606

(72)発明者 スティーヴン・アール・コックス

アメリカ合衆国ミシガン州49087 . スクールクラフト . ウェスト・エス・アベニュー6164

(72)発明者 マーク・ジェイ・ハインツ

アメリカ合衆国ミシガン州49024 - 9111 . ポーティジ . タスカニードライブ486

審査官 松波 由美子

(56)参考文献 特表2001-517701(JP,A)

特表2002-506031(JP,A)

特表2002-541090(JP,A)

特開平07-138189(JP,A)

特表2001-519377(JP,A)

薬物動態, Xenobio. Metabol. and Dispos., 1999年, Vol.14, No.4, p.309-314

Journal of Controlled Release, 2002年 2月, Vol.79, p.7-27

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/426

A61K 9/20

A61K 9/28

A61P 25/16

A61P 43/00

CA/REGISTRY(STN)