

(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2008-538751

(P2008-538751A)

(43) 公表日 平成20年11月6日(2008.11.6)

(51) Int.Cl.

**A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 47/20** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2006.01)  
**A61K 47/24** (2006.01)

F 1

A 61 K 9/10  
A 61 K 47/32  
A 61 K 47/20  
A 61 K 47/34  
A 61 K 47/24

テーマコード (参考)

4 C 0 6 3  
4 C 0 7 6  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-505990 (P2008-505990)  
(86) (22) 出願日 平成18年4月10日 (2006. 4. 10)  
(85) 翻訳文提出日 平成19年11月9日 (2007. 11. 9)  
(86) 國際出願番号 PCT/IB2006/001094  
(87) 國際公開番号 WO2006/109183  
(87) 國際公開日 平成18年10月19日 (2006. 10. 19)  
(31) 優先権主張番号 60/671,124  
(32) 優先日 平成17年4月13日 (2005. 4. 13)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397067152  
ファイザー・プロダクツ・インク  
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市  
イースタン・ポイント・ロード  
(74) 代理人 100089705  
弁理士 社本 一夫  
(74) 代理人 100140109  
弁理士 小野 新次郎  
(74) 代理人 100075270  
弁理士 小林 泰  
(74) 代理人 100080137  
弁理士 千葉 昭男  
(74) 代理人 100096013  
弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナノ粒子組成物を持続放出するための注射用デポ製剤および方法

## (57) 【要約】

ある最大平均粒径を有するジプラシドンよりなる群から選択される化合物；キャリヤー；および少なくとも2種類の表面安定剤を含む、医薬製剤を開示する。本発明は、そのような製剤を用いて精神病を処置する方法およびそのような製剤を製造する方法をも含む。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

a) 医薬として有効な量のジプラシドン遊離塩基またはその医薬的に許容できる塩よりなる群から選択される化合物であって、約2000 nm未満の平均粒径を有するナノ粒子の形の化合物；

b) 医薬的に許容できるキャリヤー；および

c) 少なくとも2種類の表面安定剤

を含み、表面安定剤のうち少なくとも1種類が該ナノ粒子の表面に吸着しており、表面安定剤の総量がナノ粒子の平均粒径を維持するのに有効なものである、注射用デポ製剤。

**【請求項 2】**

表面安定剤のうち少なくとも2種類がナノ粒子の表面に吸着している、請求項1に記載の製剤。

**【請求項 3】**

医薬として有効な量のジプラシドン遊離塩基およびその医薬的に許容できる塩から選択される化合物であって、約2000 nm未満の平均粒径を有するナノ粒子の形の化合物；ならびに医薬的に許容できるキャリヤーを含む、注射用デポ製剤。

**【請求項 4】**

少なくとも1種類の表面安定剤を含む、請求項3に記載の注射用デポ製剤。

**【請求項 5】**

化合物が結晶質である、前記のいずれかの請求項に記載の製剤。

**【請求項 6】**

ナノ粒子が約1000 nm未満の平均粒径を有する、請求項1～5のいずれか1項に記載の製剤。

**【請求項 7】**

化合物の重量が製剤の全容量の少なくとも約15重量%である、請求項1～6のいずれか1項に記載の製剤。

**【請求項 8】**

化合物の重量が製剤の全容量の少なくとも約20～約60重量%である、請求項1～7のいずれか1項に記載の製剤。

**【請求項 9】**

表面安定剤のうちの1種類が、結晶化阻害剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤およびポリマー界面活性剤よりなる群から選択され；表面安定剤のうちの他のものが、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤およびポリマー界面活性剤よりなる群から選択される、請求項1、2および5～8のいずれか1項に記載の製剤。

**【請求項 10】**

表面安定剤のうちの1種類が第1の界面活性剤であり、この第1の界面活性剤がポリビニルピロリドンおよびプルロニック(登録商標)F108よりなる群から選択され；表面安定剤のうちの他のものが第2の界面活性剤であり、この第2の界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート、プルロニック(登録商標)F108およびプルロニック(登録商標)F68よりなる群から選択される、請求項1、2および5～8のいずれか1項に記載の製剤。

**【請求項 11】**

第3の表面安定剤を含み、この第3の表面安定剤がレシチンおよび塩化ベンザルコニウムよりなる群から選択される第3の界面活性剤である、請求項1、2および5～8のいずれか1項に記載の製剤。

**【請求項 12】**

a) 医薬として有効な量のジプラシドン遊離塩基、メシリ酸ジプラシドンおよび塩酸ジプラシドンよりなる群から選択される化合物であって、約1200 nm未満の平均粒径を有するナノ粒子の形の化合物；

10

20

30

40

50

- b) 水；
- c) ナノ粒子の表面に吸着した第1の表面安定剤；および
- d) 第2の表面安定剤

を含み、

該化合物の重量が製剤の全容量の約20～約60重量%であり；

第1の表面安定剤の重量が製剤の全容量の約0.5～約2.0重量%であり；

第2の表面安定剤の重量が製剤の全容量の約0.1～約2.0重量%であり；

第1の表面安定剤の量と第2の表面安定剤の量が合わせてナノ粒子の平均粒径を維持するのに有効なものである、

注射用デポ製剤。

10

#### 【請求項13】

ナノ粒子が約2000 nm以下の平均粒径を有する、ジプラシドン遊離塩基または医薬的に許容できるジプラシドン塩のナノ粒子。

#### 【請求項14】

それらの表面に少なくとも1種類の表面安定剤が吸着している、請求項13に記載のナノ粒子。

#### 【請求項15】

それらの表面に少なくとも2種類の表面安定剤が吸着している、請求項14に記載のナノ粒子。

#### 【発明の詳細な説明】

20

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

##### 発明の分野

本発明は、医薬として有効な化合物に関する。本発明は特にジプラシドン (ziprasidone) に関するものであり、本発明にはジプラシドンのナノ粒子、殊に1種類以上の表面安定剤を含むナノ粒子、およびジプラシドンのナノ粒子を含む製剤が含まれる。本発明には、ある最大平均粒径を有するジプラシドンよりなる群から選択される化合物；キャリヤー；および場合により表面安定剤、たとえば少なくとも2種類の表面安定剤を含む、医薬製剤が含まれる。本発明には、そのような製剤を用いて精神病を処置する方法およびそのような製剤を製造する方法も含まれる。

30

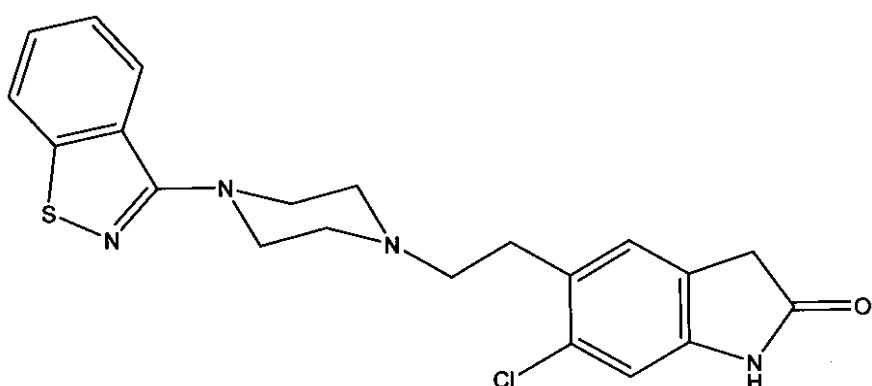
#### 【0002】

##### 発明の背景

ジプラシドンは下記の構造をもつ既知化合物である：

#### 【0003】

#### 【化1】



40

#### 【0004】

これはUSP No. 4831,031およびNo. 5,312,925に開示されている。ジプラシドンは神経弛緩薬としての有用性をもち、したがって特に抗精神病薬として有用である。現在、ジプラシドンは、統合失調症（精神分裂病）および躁病の短期および長期処置のために、即時

50

放出 (IR) カプセル剤の形で 1 日 2 回投与することが承認されている。さらにジプラシドンは、統合失調症患者において激越の短期制御のために筋肉内即時放出 (IR) 注射の形で投与することができる。

#### 【0005】

ジプラシドンなどの非定型抗精神病薬は、副作用、特に錐体外路系症状 (EPS)、過度または持続性の鎮静、および不応答の発生が低く、難治性患者における有効性がより高い。これらの有益な貢献は、非定型抗精神病薬に特徴的な  $D_2$  受容体および  $5HT_{2A}$  受容体の両方の拮抗作用に関連すると考えられる。しかし、統合失調症の長期処置に伴う主な問題のひとつは、投薬に対するノンコンプライアンス (服薬不履行) である。実際に、一般に実質数の統合失調症患者が全くまたは一部しかその投薬を履行していないと考えられる。コンプライアンスが低いことにより精神病状態が再発し、これにより最初の処置によって達成されたいかなる有益性も無効になる可能性がある。

10

#### 【0006】

患者のノンコンプライアンスが問題である場合、長時間作用剤形の投薬が望ましい。そのような剤形にはデポ製剤が含まれ、これらは特に筋肉内または皮下注射により投与できる。デポ製剤は、しばしば患者の全身において一度に数日間または数週間にわたって薬物の療法レベルを維持しながら、薬物を投与部位から徐々に吸収するために特別に配合される。したがって、抗精神病薬を含むデポ製剤は、統合失調症患者において患者のコンプライアンスを高めるのに有用となる可能性がある。

20

#### 【0007】

USP No. 6,555,544 (2003年4月29日交付) には、9-ヒドロキシリスペリドン (9-hydroxy risperidone) のデポ製剤が記載されている。

USP No. 6,232,304 (2001年5月15日交付) には、即時放出性の筋肉内注射用製剤のためにシクロデキストリンで可溶化したジプラシドン塩が記載されている。

#### 【0008】

USP No. 6,150,366 (2000年11月21日交付) には、結晶質ジプラシドンおよびキャリヤーを含む医薬組成物が記載されている。

USP No. 6,267,989 (2001年7月31日交付) には、規定の粒径を維持するのに十分な量の表面改質剤を吸着させた水不溶性の結晶質薬物が記載されている。

30

#### 【0009】

USP No. 5,145,684 (1992年9月8日交付) には、規定の粒径を維持するのに十分な量の表面改質剤を吸着させた溶解性の低い結晶質薬物が記載されている。

USP No. 5,510,118 (1996年4月23日交付) には、ミリング媒体を用いずにサブミクロンの薬物を得るためにホモジナイゼーション法が記載されている。

#### 【0010】

USP No. 5,707,634 (1998年1月13日交付) には、結晶質固体を液体から沈殿させる方法が記載されている。

米国特許出願No. 60/585411 (2004年7月1日出願) には、ナノ粒子を製造するための高圧ホモジナイゼーション法が記載されている。

40

#### 【0011】

WO 00/18374 (1999年10月1日出願) には、制御放出ナノ粒子組成物が記載されている。

WO 00/09096 (1999年8月12日出願) には、ナプロキセン (naproxen) の注射用ナノ粒子製剤が記載されている。

#### 【0012】

したがって、精神病に罹患しているか、または罹患しやすい対象を処置するための新規な薬物療法、特に、副作用を最小限に抑え、一方では投与回数を減らすことにより患者のコンプライアンスを高める適切な療法を提供する、非定型抗精神病薬の長時間作用剤形がなお求められている。しかし、ジプラシドンは溶解性に乏しい。デポ型の抗精神病薬は再発のリスクを減らすことができ、したがって統合失調症の処置の成功率を高める可能性をもつが、有効血漿濃度のジプラシドンを送達しうるジプラシドンデポ製剤を一般的なデポ

50

技術により製造するのは困難であった。患者のコンプライアンスを高めると思われるデポ製剤の他の特性は、注射部位における良好な局所耐容性および投与しやすさである。良好な局所耐容性とは、注射部位における刺激や炎症が最小限に抑えられることを意味し；投与しやすさとは、ある用量の特定の薬物製剤を投与するのに必要な針のサイズおよび時間の長さを表わす。

#### 【0013】

本発明は、有効であり、かつ許容できる注射容量をもつ、ジプラシドンの許容できるデポ製剤を提供すると考えられる。ジプラシドンのナノ粒子デポ製剤は、患者のコンプライアンスを高め、再発のリスクを減らすほか、経口カプセル剤と比較して全体的なジプラシドン曝露を減らし、一方では有効性を保証するのに十分な曝露をもたらすことができる。

10

#### 【0014】

##### 発明の概要

1態様において、本発明は筋肉内または皮下注射による投与のためのデポ製剤として用いるのに適切なジプラシドンまたはその医薬的に許容できる塩を含む製剤に関する。本発明の製剤中のジプラシドンまたはジプラシドン塩は、ある最大平均粒径をもつ。1態様において、本発明には、(1)療法許容量のジプラシドンおよび医薬的に許容できるジプラシドン塩から選択される化合物であって、ある最大平均粒径をもつ化合物；ならびに(2)医薬的に許容できるキャリヤーを含む製剤が含まれる。他の態様において、本発明の製剤は、(1)医薬として有効な量のジプラシドンおよびその医薬的に許容できる塩よりなる群から選択される化合物であって、ある最大平均粒径をもつ化合物；(2)医薬的に許容できるキャリヤー；ならびに(3)少なくとも1種類の表面安定剤を含む。他の態様において、本発明の製剤は少なくとも2種類の表面安定剤を含む。本発明の製剤は、たとえば1~10種類の表面安定剤、好ましくは2~5種類の表面安定剤を含むことができる。他の態様において、本発明の製剤は2種類の表面安定剤または3種類の表面安定剤を含む。さらに他の態様において、本発明の製剤は2種類の表面安定剤および充填剤を含む。

20

#### 【0015】

他の態様において、本発明はそのような製剤を製造する方法を含む。

他の態様において、本発明は、精神病、統合失調症、分裂情動性障害、非統合失調症性精神病、神経変性性障害に関連する、たとえば認知症（痴呆）における行動障害、精神発育遅滞および自閉症における行動障害、トゥーレット症状群、双極性障害（たとえば双極性躁病、双極性うつ病、または双極性障害における気分を安定化するため）、うつ病、ならびに不安の処置における医薬としての、そのような組成物の使用を含む。さらに他の態様において、本発明は、精神病、統合失調症、分裂情動性障害、非統合失調症性精神病、神経変性性障害に関連する、たとえば認知症（痴呆）における行動障害、精神発育遅滞および自閉症における行動障害、トゥーレット症状群、双極性障害（たとえば双極性躁病、双極性うつ病、または双極性障害における気分を安定化するため）、うつ病、ならびに不安を処置する方法を含む。

30

#### 【0016】

他の態様において、本発明はジプラシドンのナノ粒子または医薬的に許容できるジプラシドン塩のナノ粒子に関する。1態様において、ジプラシドンのナノ粒子または医薬的に許容できるジプラシドン塩のナノ粒子は、表面安定剤を含む。他の態様において、ジプラシドンのナノ粒子または医薬的に許容できるジプラシドン塩のナノ粒子は、少なくとも2種類の表面安定剤を含む。

40

#### 【0017】

##### 発明の詳細な記述

各態様のこの詳細な記述は、他の当業者が本発明者らの発明、その原理およびその実際の利用を十分に理解し、これにより他の当業者が本発明を個々の用途の要件に最適な多数の形態で適用および利用できるためのものにすぎない。したがって本発明は本明細書に記載した態様に限定されず、多様に改変できる。

#### 【0018】

50

A . 略号  
【 0 0 1 9 】  
【 表 1 - 1 】

表 A-1: 略号

API	医薬有効成分
AUC	曲線下面積
C <sub>max</sub>	化合物の最大血清濃度
CPB	疊点ブースター
DLS	動的光散乱
D[4,3]	容量平均直径
EPS	錐体外路系症状
F	生物学的利用能
FB	遊離塩基
Form.	製剤
Gy	グレイ - 照射線量の尺度
H	時間
HCl	塩酸塩
IM	筋肉内
IR	即時放出
Mes	メシル酸塩
MI	ミリリットル
MW	分子量
Ng	ナノグラム
Nm	ナノメートル
NMP	N-メチル-ピロリドン
PEG	ポリエチレングリコール
PK	薬物動態
PVA	ポリビニルアルコール
PVP	ポリビニルピロリドン
PVP C15	特定等級の PVP
PVP K30	特定等級の PVP
RPM	毎分当たりの回転数

10

20

30

40

【 0 0 2 0 】

【表1-2】

RPS	低下した粒径
SA/V	表面積／容積比
SBECD	スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン
SLS	ラウリル硫酸ナトリウム
$t_{1/2}$	最終排出期半減期
T <sub>max</sub>	化合物の最大血清濃度に達するまでの時間
v/v	容積め容量
VD <sub>ss</sub>	定常状態での分布容積
w/v	重量／容積
Z-Com.	ジプラシドン(ziprasidone)化合物

10

## 【0021】

用語“化合物”は、注射用デポ製剤の成分である療法薬または診断薬の形態を表わす。化合物は、タンパク質、ペプチドおよび核酸などの生物製剤（これらに限定されない）を含めた医薬、または造影剤（これらに限定されない）を含めた診断薬であってもよい。1態様において、本発明化合物は結晶質である。他の態様において、本発明化合物は非晶質である。さらに他の態様において、本発明化合物は結晶質形態と非晶質形態の混合物である。他の態様において、本発明化合物はジプラシドンである。他の態様において、本発明化合物はジプラシドン遊離塩基および医薬的に許容できるジプラシドン塩よりなる群から選択される。ジプラシドンは、結晶質、非晶質、または結晶質と非晶質の混合物であってよい。他の態様において、本発明化合物は低い水溶性をもつ。ジプラシドンは貧水溶性薬物である；すなわちジプラシドンは低い水溶性をもつ。他の態様において、本発明化合物のlogPは少なくとも約3またはそれより大きい。他の態様において、本発明化合物は高い融点をもつ。高融点化合物は、約130より高い融点をもつものである。

20

## 【0022】

30

本明細書中で用いる用語“表面安定剤（surface stabilizer）”は、別途指示しない限り下記のものを表わす：(1) 化合物の表面に吸着される分子；(2) 他の形で化合物の表面に物理的に付着する分子；または(3) 化合物と共に溶液中に残留してその化合物の有効粒径を維持する作用をする分子。表面安定剤は、薬物（化合物）と化学反応（すなわち共有結合を形成）しない。表面安定剤は、製剤中で、および／または化合物の表面に吸着された際に、それ自身または他の表面安定剤とも必ずしも共有架橋を形成しない。本発明の好ましい態様において、化合物の表面にあるか、または他の状態で本発明製剤中にある表面安定剤は、本質的に共有架橋を含まない。

## 【0023】

40

1態様においては、第1の表面安定剤が本発明化合物の有効平均粒径を維持するのに十分な量で存在する。第2態様においては、1種類以上の表面安定剤が本発明化合物の有効平均粒径を維持するのに十分な量で存在する。他の態様において、表面安定剤は界面活性剤である。他の態様において、表面安定剤は結晶化阻害剤である。

## 【0024】

50

用語“界面活性剤”は、非極性疎水性部分、たとえば8～18個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝鎖炭化水素またはフルオロカーボン鎖が、極性またはイオン性部分（親水性）に結合したものからなる両親媒性分子を表わす。親水性部分は、非イオン性、イオン性または双性イオン性であってよく、対イオンを伴う。幾つかのクラスの界面活性剤がある：アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤およびポリマー界面活性剤。非イオン界面活性剤およびポリマー界面活性剤の場合、単一の界面

活性剤を両カテゴリーのメンバーとして適宜分類することができる。このように適宜分類できるグループの界面活性剤の例は、プルロニック(Pluronic)(登録商標)(Wyandotte)、シンペロニック(Synperonic)PE(登録商標)(ICI)およびポロキサマー(Poloxamer)(登録商標)(BASF)と呼ばれる、エチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマーである。HPMCおよびPVPなどのポリマーはポリマー界面活性剤として分類される。

## 【0025】

界面活性剤のクラスの例には下記のものが含まれるが、これらに限定されない：カルボキシレート、スルフェート、スルホネート、ホスフェート、スルホスクシネット、イセチオネート、タウレート、第四級アンモニウム化合物、N-アルキルベタイン、N-アルキルアミノプロピオネット、アルコールエトキシレート、アルキルフェノールエトキシレート、脂肪酸エトキシレート、モノアルカノールアミドエトキシレート、ソルビタンエステルエトキシレート、脂肪アミンエトキシレート、エチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー、グリセロールエステル、グリコールエステル、グルコシド、スクロースエステル、アミノオキシド、スルフィニル系界面活性剤、ポリオキシエチレンアルシリルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリグリコール化グリセリド、短鎖グリセリルモノアルキレート、アルキルアリールポリエーテルスルホネート、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エーテル、ポリオキシエチレンステアレート、酢酸ビニルとビニルアルコールのコポリマー、および酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー。

## 【0026】

界面活性剤の例には下記のものが含まれるが、これらに限定されない：デシルヘキサオキシエチングリコールモノエーテル、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタントリステアレート、ソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタントリオレエート、リノリン、ヒマシ油エトキシレート、プルロニック(登録商標)F108、プルロニック(登録商標)F68、プルロニック(登録商標)F127、塩化ベンザルコニウム、コロイド二酸化ケイ素、ホスフェート、デシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシセルロース、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、フタレート、非結晶質セルロース、アルミニン酸ケイ酸マグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール(PVA)、チロキサポール(tyloxapol)(登録商標)、ポリビニルピロリドン(PVP)、1,4-ビス(2-エチルヘキシル)スルホコハク酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油、ポリエチレン(60)水素化ヒマシ油、アルファトコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネット、グリセリルPEG8カブリレート/カブレート、PEG 32グリセリルラウレート、デシルトリメチルアンモニウムプロミド、エアロゾル(Aerosol)OT(登録商標)、テトロニック(Tetronic)908(登録商標)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジオクチルスルホスクシネット(DOSS)、テトロニック1508(登録商標)、デュポノール(Duponol)P(登録商標)、トリトン(Triton)X-200(登録商標)、クロデスタス(Crodestas)F-110(登録商標)、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、SA90HCO、デカノイル-N-メチルグルカミド、n-デシル-D-グルコピラノシド、n-デシル-D-マルトピラノシド、n-ドデシル-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-D-マルトシド、ヘプタノイル-N-メチルグルカミド、n-ヘプチル-D-グルコピラノシド、n-ヘプチル-D-チオグルコシド、n-ヘキシル-D-グルコピラノシド、ノナノイル-N-メチルグルカミド、n-ノニル-D-グルコピラノシド、オクタノイル-N-メチルグルカミド、n-オクチル-D-グルコピラノシド、オクチル-D-チオグルコピラノシド、デキストリン、グーゴム、デンプン、プラスドン(Plasdone)(登録商標)S630、コリドン(Kollidone)(登録商標)VA 64、ポリビニルアルコール、塩化ベヘナ

10

20

30

40

50

ルコニウム ( behenalkonium chloride ) 、 塩化ベンゼトニウム、 塩化セチルピリジニウム 、 塩化ベヘントリモニウム ( behentrimonium chloride ) 、 塩化ラウラルコニウム ( lauralkonium chloride ) 、 塩化セタルコニウム ( cetalkonium chloride ) 、 臭化セトリモニウム ( cetyltrimonium bromide ) 、 塩化セトリモニウム、 フッ化水素酸セチルアミン、 塩化クロラリルメテナミン ( chlorallylmethanamine chloride ) ( Quaternium(登録商標)-15 ) 、 塩化ジステアリルジモニウム ( distearylmonium chloride ) ( Quaternium(登録商標)-5 ) 、 ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウムクロリド ( Quaternium(登録商標)-14 ) 、 Quaternium(登録商標)-22 、 Quaternium(登録商標)-26 、 Quaternium(登録商標)-18 ヘクトライト ( hectorite ) 、 塩酸ジメチルアミノエチルクロリド、 塩酸システィン、 ジエタノールアンモニウムPOE (10) オレイルエーテルホスフェート、 ジエタノールアンモニウムPOE (3) オレイルエーテルホスフェート、 獣脂アルコニウムクロリド ( tallow alkonium chloride ) 、 ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、 塩化ステアラルコニウム ( stearalkonium chloride ) 、 臭化ドミフェン ( domiphen bromide ) 、 安息香酸デナトニウム ( denatonium benzoate ) 、 塩化ミリスタルコニウム ( myristalkonium chloride ) 、 塩化ラウルトリモニウム ( laurtrimonium chloride ) 、 二塩酸エチレンジアミン、 塩酸グアニジン、 塩酸ピリドキシン、 塩酸イオフェタミン ( iofetamine hydrochloride ) 、 塩酸メグルミン ( meglumine hydrochloride ) 、 塩化メチルベンゼトニウム、 7 臭化ミルトリモニウム ( myrtrimonium bromide ) 、 塩化オレイルトリモニウム ( oleyltrimonium chloride ) 、 ポリクアテルニウム-1 ( polyquaternium-1 ) 、 塩酸プロカイン、 ココベタイン ( cocobetaine ) 、 ステアラルコニウムベントナイト、 ステアラルコニウムヘクトナイト ( stearalkoniumhectonite ) 、 ニフッ化水素酸ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミン、 獣脂トリモニウムクロリド ( tallowtrimonium chloride ) およびヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミド。

## 【 0027 】

用語 "エチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー" は、 4タイプの非イオン性ブロックコポリマーを表わし、 それらのうちブルロニック ( Pluronic ) ( 登録商標 ) F108 は次表A - 2 に記載するものである。

## 【 0028 】

10

20

【表2】

式	ブロックコポリマーの成分
$(EO)_n(PO)_m(EO)_n$	ポリ(オキシプロピレングリコール)(二官能性)とエチレンオキシドの反応により製造したエチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー
	ポリ(オキシプロピレングリコール)(二官能性)とエチレンオキシドおよびプロピレンオキシド混合物との反応により製造したエチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー、ブロックコポリマーを生成
$(PO)_n(EO)_m(PO)_n$	ポリ(エチレングリコール)(二官能性)とプロピレンオキシドの反応により製造したエチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー
	ポリ(エチレングリコール)(二官能性)とエチレンオキシドおよびプロピレンオキシド混合物との反応により製造したエチレンオキシド-プロピレンオキシドコポリマー、ブロックコポリマーを生成
式中のmおよびnは各式において系統的に変化する	

## 【0029】

用語”プルロニック(F108)”は、ポロキサマー-338を表わし、一般に式 $\text{HO}[\text{CH}_2\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}]_n[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_m[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$ に当たるポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーであり、式中のn、mおよびnの平均値はそれぞれ128、54および128である。

## 【0030】

本明細書中で商品名を用いたのは本発明に適切な種類をいずれか特定の製造業者が製造または販売するものに限定するためのものではなく、本発明の態様を定める際の補助のためのものにすぎない。

## 【0031】

用語”結晶化阻害剤”は、水溶性の乏しい薬物の沈殿および/または結晶化を実質的に阻害しうるポリマーその他の物質を表わす。1態様においては、ポリマー界面活性剤が結晶化阻害剤である。他の態様において、結晶化阻害剤はセルロース系または非セルロース系のポリマーであり、実質的に水溶性である。他の態様において、結晶化阻害剤はHPMCである。他の態様において、結晶化阻害剤はポリビニルピロリドン(PVP)である。

## 【0032】

選択した貧水溶性薬物の沈殿および/または結晶化の阻害において、あるポリマーが他より有効であること、また必ずしもすべてのポリマーが本明細書に記載したあらゆる貧水溶性薬物の沈殿および/または結晶化を阻害するわけではないことは、理解されるであろう。あるポリマーが本発明によるある貧水溶性薬物の結晶化阻害剤として有用であるかどうかは、当業者がたとえば表A-3に示す試験1に従って容易に判定できる。

## 【0033】

10

20

30

40

## 【表3】

表A-3: 結晶化阻害剤の有効性を試験する方法

工程 1	適量の薬物を溶媒（例：エタノール、ジメチルスルホキド、または薬物が酸か塩基の場合は水）に溶解して濃厚薬物溶液を得る	
工程 2	ある量の水または一定 pH の緩衝液を第 1 容器に入れ、室温に保持する	
工程 3	濃厚薬物溶液のアリコートを第 1 容器の内容物に添加して目標薬物の目的濃度をもつ第 1 試料溶液を得る。選択した薬物濃度は、実質的な沈殿を生成し、その結果、そのような沈殿のない飽和溶液より高い見掛け吸光度（すなわち濁り度）を生じるものとすべきである	10
工程 4	被験ポリマーを選択し、第 7 容器内で、0.25~2% w/w のポリマー溶液を調製するのに十分な量の水または一定 pH の緩衝液（工程 C で用いたものと同じ組成、pH および容量）にポリマーを溶解する	
工程 5	第 2 試料溶液を調製するために、工程 A で調製した濃度薬物溶液のアリコートを第 2 容器内のポリマー溶液に添加して、第 1 試料溶液のものと等しい最終薬物濃度をもつ第 2 試料溶液を調製する	20
工程 6	両薬物溶液を調製した 60 分後に、波長 650 nm の光を用いて各試料溶液の見掛け吸光光度（すなわち濁り度）を測定する	
工程 7	第 2 試料溶液の濁り度が第 1 試料溶液の濁り度より低い場合、被験ポリマーは“濁り度を低下させるポリマー”であり、被験薬物の結晶化阻害剤として有用であるとみなす	

## 【0034】

試験 1 を実施する技術者は、前記のポリマー濃度範囲内でその試験に適切なポリマー濃度をルー ティン実験によって容易に見いだすであろう。特に好ましい態様においてポリマー濃度は、試験 1 を実施する際に第 2 試料溶液の見掛け吸光度が第 1 試料溶液の見掛け吸光度の約 50%を超えないように選択される。

## 【0035】

大部分の表面安定剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients ; 米国薬学協会 (American Pharmaceutical Association) と英国薬学会 (The Pharmaceutical Society of Great Britain) の共同出版, the Pharmaceutical Press, 2000 に詳細に記載されている。表面安定剤は市販されており、および / または当技術分野で既知の方法により製造できる。界面活性剤の例は、McCutcheon, Detergents and Emulsifiers, Allied Publishing Co., ニュージャージー州, 2004、および Van Os, Haak and Rupert, Physico-chemical Properties of Selected Anionic, Cationic and Nonionic Surfactants, Elsevier, アムステルダム, 1993 に示されている。

## 【0036】

用語 “pKa” および “解離定数” は、酸または塩基の強度の尺度を表わす。pKa により、いずれか特定の pH での分子における変化を判定できる。

用語 “logP” および “分配係数” は、ある物質が脂質（油）と水の間で分配される程度の尺度を表わす。分配係数も、生物系における化合物分布を推定するために pKa と合わせて使用できるきわめて有用なパラメーターである。CNS の吸収、排出および透過などの要因を化合物の Log P 値に関連づけることができ、場合により推定することができる。

10

20

30

40

50

## 【0037】

用語”低水溶性（水溶性の低い）”および”貧水溶性（水溶性の乏しい）薬物”は、水中で約10 mg/mL未満の溶解度をもつ療法薬または診断薬を表わす。他の態様において、水中での溶解度は約1 mg/mL未満である。

## 【0038】

用語”粒径”は、化合物粒子の最大寸法における有効直径を表わす。粒径は、低水溶性である療法薬または診断薬の臨床有効性に影響を与える重要なパラメーターであると考えられる。

## 【0039】

用語”平均粒径（average particle size、mean particle size）”は、動的光散乱法により測定した際に化合物粒子の少なくとも50%またはそれ以上が示す化合物粒径を表わす。例示態様において、約120～約400 nmの平均粒径は、本明細書中の他の態様に示す標準法により測定した際に少なくとも50%の化合物粒子が約120～約400 nmの平均粒径をもつことを意味する。他の態様においては、少なくとも70%（重量）の粒子が指示したサイズ未満の粒径をもつ。他の態様においては、少なくとも90%の粒子が特定した粒径をもつ。さらに他の態様においては、少なくとも95%の粒子が特定した粒径をもつ。他の態様においては、少なくとも99%の粒子が特定した粒径をもつ。他の態様においては、異なる測定法、たとえばレーザー回折法を採用できる。

10

## 【0040】

## B. 製剤

20

本発明は、一部において、ジプラシドンの新規な注射用デポ製剤を含む。本発明は、その必要がある患者において、精神病、統合失調症、分裂情動性障害、非統合失調症性精神病、神経変性性障害に関連する、たとえば認知症（痴呆）における行動障害、精神発育遅滞および自閉症における行動障害、トゥーレット症状群、双極性障害（たとえば双極性躁病、双極性うつ病、または双極性障害における気分を安定化するため）、うつ病、ならびに不安を処置する方法を含む。本発明は、本発明製剤中に用いるジプラシドンナノ粒子の製造方法、および本発明製剤自体の製造方法をも含む。

## 【0041】

本発明の1態様において、注射用デポ製剤は、a) 医薬として有効な量の、ジプラシドンおよびその医薬的に許容できる塩よりなる群から選択される化合物であって、約2000 nm未満の平均粒径を有するナノ粒子の形の化合物；b) 医薬的に許容できるキャリヤー；ならびにc) 少なくとも2種類の表面安定剤を含み；表面安定剤のうち少なくとも1種類は該ナノ粒子の表面に吸着しており；表面安定剤の総量はナノ粒子の平均粒径を維持するのに有効なものである。

30

## 【0042】

他の態様において、本発明は、a) 医薬として有効な量の、ジプラシドンおよびその医薬的に許容できる塩よりなる群から選択される化合物であって、約2000 nm未満の平均粒径を有するナノ粒子の形の化合物；ならびにb) 医薬的に許容できるキャリヤーを含む、注射用デポ製剤を提供する。

40

## 【0043】

他の態様において、本発明は、a) 医薬として有効な量の、ジプラシドンおよびその医薬的に許容できる塩よりなる群から選択される化合物であって、約2000 nm未満の平均粒径を有するナノ粒子の形の化合物；b) 医薬的に許容できるキャリヤー；ならびにc) ナノ粒子の平均粒径を維持するのに有効な量の表面安定剤を含む、注射用デポ製剤を提供する。

40

## 【0044】

他の態様においては、少なくとも2種類の表面安定剤がナノ粒子の表面に吸着している

50

。他の態様においては、少なくとも3種類の表面安定剤がナノ粒子の表面に吸着している

。

## 【0045】

適切な酸付加塩は、無毒性塩類を形成する酸から形成される。例には下記のものが含まれる：酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシリ酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／クロリド、臭化水素酸塩／ブロミド、ヨウ化水素酸塩／ヨージド、イセチオニン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシリ酸塩、メチルスルフェート、ナフチル酸塩、2-ナプシリ酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロット酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシリ酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびキシナホ酸塩。

10

## 【0046】

ジプラシドンは、溶媒和した形および溶媒和していない形で存在することもできる。用語'溶媒和物'は、本明細書中で本発明化合物および1種類以上の医薬的に許容できる溶媒分子、たとえばエタノールを含む、分子複合体を表わすために用いられる。用語'水和物'は、溶媒が水である場合に用いられる。

## 【0047】

現在許容されている有機水和物の分類系は、隔離部位(*isolated site*)水和物、チャンネル水和物または金属イオン配位水和物を規定するものである - Polymorphism in Pharmaceutical Solids, K. R. Morris(編者H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)を参照。隔離部位水和物は、介在する有機分子により水分子が相互の直接接觸から隔離されているものである。チャンネル水和物においては水分子が格子チャンネル内にあり、この場合、水分子は他の水分子に隣接している。金属イオン配位水和物においては、水分子が金属イオンに結合している。

20

## 【0048】

溶媒または水が強固に結合している場合、その複合体は湿度と無関係に化学量論的に十分に規定されるであろう。しかし、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物の場合のように溶媒または水が弱く結合している場合、水／溶媒含量は湿度や乾燥条件に依存するであろう。そのような場合、化学量論的量ではないのが普通であろう。

30

## 【0049】

ジプラシドンの医薬的に許容できる塩類は、下記の3方法のいずれかにより調製できる：

- (i) 式Iの化合物を目的の酸または塩基と反応させる；
- (ii) 式Iの化合物の適切な前駆物質から酸-もしくは塩基-不安定保護基を除去するか、または適切な環状前駆物質、たとえばラクトンもしくはラクタムを、目的の酸または塩基で開環する；あるいは
- (iii) ジプラシドンのある塩を、適切な酸もしくは塩基との反応により、または適切なイオン交換カラムにより、他の塩に変換する。

## 【0050】

これら3種類の反応はすべて、一般に溶液中で実施される。生成した塩類は沈殿して濾過により採集できるか、あるいは溶媒の蒸発により回収できる。生成した塩類のイオン化度は、完全イオン化からほぼ非イオン化までに及ぶ可能性がある。

40

## 【0051】

さらに他の態様において、化合物はジプラシドン遊離塩基である。

さらに他の態様において、化合物はメシリ酸ジプラシドンである。他の態様において、化合物はメシリ酸ジプラシドン3水和物である。

## 【0052】

さらに他の態様において、化合物は塩酸ジプラシドンである。

本発明化合物の他の態様において、化合物は結晶質である。さらに他の態様において、

50

化合物は結晶質ジプラシドン遊離塩基である。さらに他の態様において、化合物は結晶質メシリ酸ジプラシドンである。さらに他の態様において、化合物は結晶質塩酸ジプラシドンである。

**【0053】**

本発明の注射用デポ製剤の他の態様において、医薬的に許容できるキャリヤーは水である。

本発明の注射用デポ製剤の他の態様において、化合物のナノ粒子は約1500 nm未満の平均粒径をもつ。さらに他の態様において、ナノ粒子は約1000 nm未満の平均粒径をもつ。さらに他の態様において、ナノ粒子は約500 nm未満の平均粒径をもつ。さらに他の態様において、ナノ粒子は約350 nm未満の平均粒径をもつ。

10

**【0054】**

本発明の注射用デポ製剤のさらに他の態様において、ナノ粒子は約120～約400 nmの平均粒径をもつ。さらに他の態様において、ナノ粒子は約220～約350 nmの平均粒径をもつ。

**【0055】**

本発明の注射用デポ製剤の他の態様において、ナノ粒子は約250 nmの平均粒径をもつ。さらに他の態様において、化合物は結晶質ジプラシドン遊離塩基であり、平均粒径は約250 nmである。

**【0056】**

さらに他の態様において、ナノ粒子は約120 nmの平均粒径をもつ。さらに他の態様において、化合物は結晶質塩酸ジプラシドンであり、平均粒径は約120 nmである。

20

さらに他の態様において、ナノ粒子は約400 nmの平均粒径をもつ。さらに他の態様において、化合物は結晶質メシリ酸ジプラシドンであり、平均粒径は約400 nmである。

**【0057】**

ジプラシドン遊離塩基または前記のジプラシドン塩の製剤の他の態様は、下記のサブ製剤である（本明細書中で別途指示しない限り、ジプラシドンという記載はジプラシドン遊離塩基または医薬的に許容できるジプラシドン塩を表わす）：

**【0058】**

**【表4】**

表 B-1

30

パラメーター	製剤 1-F	製剤 1-H	製剤 1-M
化合物	ジプラシドン 遊離塩基	塩酸 ジプラシドン	メシリ酸 ジプラシドン
キャリヤー	水	水	水
結晶質化合物?	結晶質	結晶質	結晶質

**【0059】**

他の態様において、ジプラシドンの重量は製剤の全容量の約60重量%未満である。さらに他の態様において、ジプラシドンの重量は製剤の全容量の約40重量%未満である。

40

他の態様において、ジプラスジオンの重量は製剤の全容量の少なくとも約15重量%である。さらに他の態様において、ジプラスジオンの重量は製剤の全容量の少なくとも約20重量%である。さらに他の態様において、ジプラスジオンの重量は製剤の全容量の少なくとも約40重量%である。

**【0060】**

他の態様において、ジプラシドンの重量は製剤の全容量の約15～約60重量%である。さらに他の態様において、その重量は製剤の全容量の約20～約60重量%である。さらに他の態様において、その重量は製剤の全容量の約15～約40重量%である。さらに他の態様において、その重量は製剤の全容量の約20～約40重量%である。

50

**【 0 0 6 1 】**

製剤1-Fの他の態様において、化合物の重量は製剤の全容量の約21重量%である。製剤1-Hの他の態様において、化合物の重量は製剤の全容量の約23重量%である。製剤1-Mの他の態様において、化合物の重量は製剤の全容量の約28重量%である。製剤1-Fの他の態様において、化合物の重量は製剤の全容量の約42重量%である。

**【 0 0 6 2 】**

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤は界面活性剤である。他の態様において、第1の表面安定剤はアニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤およびポリマー界面活性剤よりなる群から選択される。

**【 0 0 6 3 】**

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤はアニオン界面活性剤である。他の態様において、第1の表面安定剤はカチオン界面活性剤である。他の態様において、第1の表面安定剤は両性界面活性剤である。他の態様において、第1の表面安定剤は非イオン界面活性剤である。他の態様において、第1の表面安定剤はポリマー界面活性剤である。

10

**【 0 0 6 4 】**

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤は結晶化阻害剤である。

本発明の製剤の他の態様において、第2の表面安定剤はアニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤およびポリマー界面活性剤よりなる群から選択される。

20

**【 0 0 6 5 】**

本発明の製剤の他の態様において、第2の表面安定剤はアニオン界面活性剤である。他の態様において、第2の表面安定剤はカチオン界面活性剤である。他の態様において、第2の表面安定剤は両性界面活性剤である。他の態様において、第2の表面安定剤は非イオン界面活性剤である。他の態様において、第2の表面安定剤はポリマー界面活性剤である。

30

**【 0 0 6 6 】**

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤および第2の表面安定剤は、独立してアニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤およびポリマー界面活性剤よりなる群から選択される。

30

**【 0 0 6 7 】**

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤および第2の表面安定剤は、独立して結晶化阻害剤および界面活性剤よりなる群から選択される。他の態様において、第1の表面安定剤は結晶化阻害剤であり、第2の表面安定剤は界面活性剤である。

40

**【 0 0 6 8 】**

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤はアニオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤はアニオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はアニオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤はカチオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はアニオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤は両性界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はアニオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤は非イオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はアニオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤はポリマー界面活性剤である。

**【 0 0 6 9 】**

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤はカチオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤はアニオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はカチオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤はカチオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はカチオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤は両性界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はカチオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤は非イオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はカチオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤は非イオン界面活性剤である。

50

1の表面安定剤はカチオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤はポリマー界面活性剤である。

【0070】

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤は両性界面活性剤であり、第2の表面安定剤はアニオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は両性界面活性剤であり、第2の表面安定剤はカチオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は両性界面活性剤であり、第2の表面安定剤は両性界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は両性界面活性剤であり、第2の表面安定剤は非イオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は両性界面活性剤であり、第2の表面安定剤はポリマー界面活性剤である。

10

【0071】

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤は非イオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤はアニオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は非イオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤はカチオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は非イオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤は両性界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は非イオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤は両性界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は非イオン界面活性剤であり、第2の表面安定剤はポリマー界面活性剤である。

20

【0072】

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤はポリマー界面活性剤であり、第2の表面安定剤はアニオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はポリマー界面活性剤であり、第2の表面安定剤はカチオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はポリマー界面活性剤であり、第2の表面安定剤は両性界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はポリマー界面活性剤であり、第2の表面安定剤は非イオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤はポリマー界面活性剤であり、第2の表面安定剤はポリマー界面活性剤である。

30

【0073】

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤は結晶化阻害剤であり、第2の表面安定剤はアニオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は結晶化阻害剤であり、第2の表面安定剤はカチオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は結晶化阻害剤であり、第2の表面安定剤は両性界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は結晶化阻害剤であり、第2の表面安定剤は非イオン界面活性剤である。さらに他の態様において、第1の表面安定剤は結晶化阻害剤であり、第2の表面安定剤はポリマー界面活性剤である。

【0074】

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤はプルロニック(F108およびツヴィーン80)よりなる群から選択され、第2の表面安定剤はプルロニック(F108、ツヴィーン80およびSLS)よりなる群から選択される。本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤はPVPであり、第2の表面安定剤はプルロニック(F108)である。他の態様において、第1の表面安定剤はPVPであり、第2の表面安定剤はプルロニック(F68)である。他の態様において、第1の表面安定剤はPVPであり、第2の表面安定剤はSLSである。他の態様において、第1の表面安定剤はプルロニック(F108)であり、第2の表面安定剤はツヴィーン80である。他の態様において、第1の表面安定剤はPVPであり、第2の表面安定剤はツヴィーン80である。

40

【0075】

本発明の製剤の他の態様において、第1の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.5～約3.0重量%である。他の態様において、第1の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.5

50

～約2.0重量%である。本発明の製剤のさらに他の態様において、第1の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.5重量%である。本発明の製剤のさらに他の態様において、第1の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約1.0重量%である。本発明の製剤のさらに他の態様において、第1の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約2.0重量%である。

【0076】

本発明の製剤の他の態様において、第2の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.1～約3.0重量%である。本発明の製剤の他の態様において、第2の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約2.0重量%である。本発明の製剤のさらに他の態様において、第2の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約1.0重量%である。本発明の製剤のさらに他の態様において、第2の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.5重量%である。本発明の製剤のさらに他の態様において、第2の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.1重量%である。

10

【0077】

本発明の製剤の他の態様においては、第3の表面安定剤が存在し、第3の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.018～約1.0重量%である。本発明の製剤の他の態様において、第3の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.018重量%である。さらに他の態様において、第3の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.1重量%である。さらに他の態様において、第3の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.02重量%である。さらに他の態様において、第3の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約0.5重量%である。さらに他の態様において、第3の表面安定剤の重量は製剤の全容量の約1.0重量%である。

【0078】

本発明の製剤の他の態様において、第3の表面安定剤は界面活性剤である。他の態様において、第3の表面安定剤は、プルロニックF68、塩化ベンザルコニウム、レシチンおよびSLSよりなる群から選択される。他の態様において、第3の表面安定剤はプルロニックF68である。他の態様において、第3の表面安定剤は塩化ベンザルコニウムである。他の態様において、第3の表面安定剤はレシチンである。他の態様において、第3の表面安定剤はSLSである。

20

【0079】

本発明の他の態様において、製剤中の表面安定剤の全重量は、約6%以下、より好ましくは約5%以下である。

本発明の製剤の他の態様においては、充填剤が存在し、充填剤の重量は製剤の全容量の約1.0～約10.0重量%である。本発明の製剤の他の態様において、充填剤の重量は製剤の全容量の約1.0重量%である。他の態様において、充填剤の重量は製剤の全容量の約5.0重量%である。他の態様において、充填剤の重量は製剤の全容量の約10.0重量%である。

30

【0080】

本発明の製剤の他の態様においては、充填剤が存在し、充填剤はトレハロース、マンニトールおよびPEG400よりなる群から選択される。他の態様において、充填剤はトレハロースである。他の態様においては、充填剤はマンニトールである。他の態様において、充填剤はPEG400である。

【0081】

本発明の製剤の他の態様において、製剤は本質的に、本明細書中で前記に定めた化合物、キャリヤー、第1の表面安定剤および第2の表面安定剤からなる。他の態様において、製剤は本質的に、本明細書中で前記に定めた化合物、キャリヤー、第1の表面安定剤、第2の表面安定剤および第3の表面安定剤からなる。さらに他の態様において、製剤は本質的に、本明細書中で前記に定めた化合物、キャリヤー、第1の表面安定剤、第2の表面安定剤および充填剤からなる。これらの各種態様を次表にまとめる。

40

【0082】

【表5】

表B-2

パラメーター	製剤2	製剤3	製剤4
第1の表面安定剤	有	有	有
第2の表面安定剤	有	有	有
第3の表面安定剤	無	有	無
充填剤	無	無	有
結晶質化合物?	結晶質	結晶質	結晶質

10

【0083】

製剤2の他の態様は、下記のサブ製剤である：

【0084】

【表6】

表B-3

パラメーター	製剤2-F	製剤2-H	製剤2-M
化合物	ジプラシドン 遊離塩基	塩酸 ジプラシドン	メシル酸 ジプラシドン
キャリヤー	水	水	水

20

【0085】

製剤3の他の態様は、下記のサブ製剤である：

【0086】

【表7】

表B-4

パラメーター	製剤3-F	製剤3-H	製剤3-M
化合物	ジプラシドン 遊離塩基	塩酸 ジプラシドン	メシル酸 ジプラシドン
キャリヤー	水	水	水

30

【0087】

製剤4の他の態様は、下記のサブ製剤である：

【0088】

【表8】

表B-5

パラメーター	製剤4-F	製剤4-H	製剤4-M
化合物	ジプラシドン 遊離塩基	塩酸 ジプラシドン	メシル酸 ジプラシドン
キャリヤー	水	水	水

40

【0089】

重要な他の製剤を次表に示す：

50

【0090】

【表9】

表B-6

	化合物(w/v)	第1の表面安定剤(w/v)	第2の表面安定剤(w/v)	第3の表面安定剤(w/v)
製剤A	21% ジプラシドン 遊離塩基	1% Pluronic® F108	1% Tween® 80	無
製剤B	21% ジプラシドン 遊離塩基	1% Pluronic® F108	無	無
製剤C	21% ジプラシドン 遊離塩基	1% PVP	無	無
製剤D	21% ジプラシドン 遊離塩基	2.5% Pluronic® F108	無	無
製剤E	23% 塩酸ジプラシドン	1% PVP (K30)	1% Pluronic® F108	無
製剤F	28% メシリ酸ジプラシドン	2% PVP (K30)	0.5% Pluronic® F108	無
製剤G	21% ジプラシドン 遊離塩基	1% Pluronic® F108	1% Tween® 80	0.5% レシチン
製剤H	21% ジプラシドン 遊離塩基	2% Pluronic® F108	1% Tween® 80	無
製剤I	42% ジプラシドン 遊離塩基	2% Pluronic® F108	2% Tween® 80	0.5% レシチン
製剤J	40% ジプラシドン 遊離塩基	2% Pluronic® F108	2% Tween® 80	0.5% レシチン

【0091】

C. 製造方法および処置方法

本発明化合物のナノ粒子は、たとえばミリング、沈殿法および高压ホモナイゼーションを含めた幾つかの異なる方法で製造できる。化合物ナノ粒子を製造する方法の例はUSP No. 5,145,684に記載されており、その内容全体を本明細書に援用する。本発明の最適な有効平均粒径は、粒径低下プロセスの制御により、たとえばミリング時間および表面安定剤添加量の制御により得ることができる。組成物を低温でミリングし、または沈殿させ、最終組成物を低温で保存することにより、結晶成長および粒子凝集を最小限に抑えることもできる。

【0092】

1. 水性ミリング

本発明の1態様においては、本発明の注射用デポ製剤を調製する方法が提供される。ナノ粒子分散液を得るための水溶液中の化合物のミリングは、化合物を水に分散させ、続

10

20

30

40

50

いて粉碎媒体の存在下で機械的手段を適用して、化合物の粒径を目的とする有効平均粒径、すなわち本明細書中の他の態様に示す最適粒径にまで低下させることを含む。所望により1種類以上の表面安定剤の存在下で、化合物の粒径を効率的に低下させることができる。あるいは、化合物を摩碎した後に所望により1種類以上の表面安定剤と接触させてもよい。化合物を好ましくは少なくとも1種類の表面安定剤、より好ましくは少なくとも2種類の表面安定剤の存在下でミリングする；あるいは、化合物を摩碎した後に少なくとも1種類、より好ましくは少なくとも2種類の表面安定剤と接触させる。粒径低下プロセスで化合物／表面安定剤混合物に他の化合物、たとえば充填剤を添加してもよい。分散液を連続式またはバッチ式で調製することができる。得られたナノ粒子状薬物分散液を固体または液体剤形で使用できる。他の態様においては、ナノ粒子分散液を注射用として適切な筋肉内デポ製剤中に使用できる。

10

## 【0093】

有用なミルの例には、低エネルギーミル、たとえばロールミル、アトリッターミル、振動ミルおよびボールミル、ならびに高エネルギーミル、たとえばDynoミル、Netzschミル、DCミルおよびPlanetaryミルが含まれる。媒体ミルには、サンドミルおよびビーズミルが含まれる。媒体ミリングの場合、化合物を分散媒質（たとえば水）および少なくとも2種類の表面安定剤と共に溜めに入れる。媒体および回転軸／羽根車を収容したチャンバーに、この混合物を再循環させる。回転軸が媒体を攪拌して化合物に衝撃力および剪断力を与え、これにより粒径が低下する。

20

## 【0094】

## 2. 粉碎媒体

粉碎媒体の例には、実質的に球状の粒子、たとえば本質的にポリマー樹脂からなるビーズが含まれる。他の態様において、粉碎媒体はポリマー樹脂のコーティングが付着したコアを含む。粉碎媒体の他の例には、ガラス、金属酸化物またはセラミックを含む、本質的に球状の粒子が含まれる。

## 【0095】

一般に、適切なポリマー樹脂は化学的および物理的に不活性であり、金属、溶媒およびモノマーを実質的に含有せず、摩碎中にそれらがチッピングまたは圧潰されるのを避けうるのに十分な硬度および脆破性のものである。適切なポリマー樹脂には下記のものが含まれるが、これらに限定されない：架橋ポリスチレン、たとえばジビニルベンゼンで架橋したポリスチレン；スチレンコポリマー；ポリカーボネート；ポリアセタール、たとえばデルリン（Delrin）（登録商標）（E.I. du Pont de Nemours and Co.）；塩化ビニルのポリマーおよびコポリマー；ポリウレタン；ポリアミド；ポリ（テトラフルオロエチレン）、たとえばテフロン（Teflon）（登録商標）（E.I. du Pont de Nemours and Co.）、および他のフルオロポリマー；高密度ポリエチレン；ポリプロピレン；セルロースエーテルおよびエステル、たとえば酢酸セルロース；ポリヒドロキシメタクリレート；ポリヒドロキシエチルアクリレート；ならびにシリコーン含有ポリマー、たとえばポリシロキサン。ポリマーは生分解性であってもよい。生分解性ポリマーの例には、ポリ（ラクチド）、ポリ（グリコリド）、ラクチドとグリコリドのコポリマー、ポリアンヒドリド、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（イミノカーボネート）、ポリ（N-アシルヒドロキシプロリン）エステル、ポリ（N-パルミトイリヒドロキシプロリン）エステル、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、ポリ（オルトエステル）、ポリ（カプロラクトン）、ならびにポリ（ホスファゼン）（poly(phosphazenes)）が含まれる。生分解性ポリマーについては、媒体自体からの汚染物質をインビボで有利に代謝して生物学的に許容できる生成物にし、身体から排出することができる。

30

## 【0096】

摩碎媒体は、好ましくは約10 μm～約3 mmのサイズである。微粉碎のためには、摩碎媒体の例は約20 μm～約2 mmである。他の態様において、摩碎媒体の例は約30 μm～約1 mmのサイズである。他の態様において、摩碎媒体は約500 μmのサイズである。ポリマー樹脂は約0.8～約3.0 g/mlの密度をもつものであってよい。

40

50

## 【0097】

摩碎方法の一例においては、粒子を連続的に製造する。そのような方法は、化合物を連続的にミリングチャンバーに導入し、化合物をチャンバー内で摩碎媒体と接触させて化合物の粒径を低下させ、ナノ粒子状化合物をミリングチャンバーから連続的に取り出すことを含む。

## 【0098】

第2プロセスにおいて、ミリングしたナノ粒子状化合物から摩碎媒体を一般的な分離方法で分離する。これには単純な濾過、メッシュフィルターまたはスクリーンによるふるい分けなどが含まれるが、これらに限定されない。他の分離方法、たとえば遠心分離も採用できる。

10

## 【0099】

3. 沈殿法

目的とするナノ粒子分散液を形成する他の方法は、マイクロ沈殿法によるものである。これは、痕跡量であっても有毒溶媒または溶解した重金属不純物を含有しない1種類以上の表面安定剤、および所望により、コロイド安定性を増大させる1種類以上の界面活性剤の存在下で、安定な薬物分散液を調製する方法である。この方法の一例は下記を含む：(1) 化合物を適切な溶媒に溶解し；(2) 所望により、少なくとも1種類の表面安定剤を含有する溶液に工程(1)からの配合物を添加して、透明な溶液を形成し；そして(3) 適切な非溶媒を用いて、工程(2)または工程(1)からの配合物を沈殿させる。少なくとも1種類、より好ましくは少なくとも2種類の表面安定剤を溶液に添加した後に、この配合物を沈殿させることが好ましい。この方法で、生成した塩類が存在する場合、続いて透析または膜濾過し、そして分散液を常法により濃縮することができる。得られたナノ粒子状薬物分散液を固体または液体剤形に使用できる。他の態様においては、ナノ粒子分散液を注射に適切な筋肉内デポ製剤に使用できる。

20

## 【0100】

4. ホモジナイゼーション

目的とするナノ粒子分散液を形成する他の方法は、ホモジナイゼーションによるものである。沈殿法と同様に、この方法にはミリング媒体を用いない。代わりに、化合物、表面安定剤およびキャリヤー、すなわち“混合物”（または別態様においては、化合物およびキャリヤー；表面安定剤は粒径を低下させた後に添加される）がプロセス流を構成し、マイクロフルイダイザー（Microfluidizer、登録商標）(Microfluidics Corp.)においてインタラクションチャンバーと呼ばれる処理帯域内へ押し出される。処理すべき混合物をポンプ内へ導き、次いで押し出す。マイクロフルイダイザー（登録商標）の始動弁により空気をポンプ外へバージする。ポンプに混合物を充填した時点で始動弁を閉じ、インタラクションチャンバーを通して混合物を押し出す。インタラクションチャンバーの幾何学的形状によって強力な剪断力、衝撃力およびキャビテーション力が発生し、これにより粒径が低下する。インタラクションチャンバー内部で、加圧された混合物が2つの流れに分かれ、加速されて著しい高速になる。形成された噴流が次いでインタラクションチャンバー内で互いに向き合い、衝突する。得られた生成物はきわめて微細で均一な粒径をもつ。

30

## 【0101】

5. 無菌製剤の製造

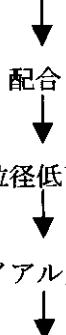
注射用組成物の開発には無菌製剤の製造が必要である。本発明の製造方法は、一般的な既知の無菌懸濁液剤の製造方法と同様である。一般的な無菌懸濁液剤の製造方法のフローチャートは下記のとおりである：

40

## 【0102】

## 【表10】

(媒体コンディショニング)



(凍結乾燥)および/または(最終滅菌)

10

## 【0103】

かっこ内の任意工程が示すように、ある操作は粒径低下方法および / または滅菌方法に依存する。たとえば、媒体を用いないミリング法には媒体コンディショニングは不要である。化学的および / または物理的不安定さのため最終滅菌ができない場合、無菌操作を採用できる。最終滅菌は、製剤の蒸気滅菌または高エネルギー線照射により行うことができる。

## 【0104】

20

6. 処置方法状態

本発明に従って処置できる状態には、下記のものよりなる群から選択される 1 以上の障害が含まれる：精神病、統合失調症、分裂情動性障害、非統合失調症性精神病、神経変性性障害に関連する、たとえば認知症（痴呆）における行動障害、精神発育遅滞および自閉症における行動障害、トウーレット症状群、双極性障害（たとえば双極性躁病、双極性うつ病、または双極性障害における気分を安定化するため）、うつ病、ならびに不安。

## 【0105】

投与および用量

一般に、本明細書に記載する製剤を本明細書に挙げた状態の処置に有効な量で投与する。本発明のデポ製剤は、注射により（皮下または筋肉内であってもよい）、意図する処置に有効な量で投与される。病的状態の予防または進行抑制または治療に必要な、化合物の療法有効量は、医療技術分野で慣用される前臨床法および臨床法によって当業者が容易に確認できる。

30

## 【0106】

本発明製剤の有効な注射用量は、一般に専門の医師が決定できる。有効量は当業者に既知の考慮要因、たとえば処置する適応症、患者の体重、および希望する処置期間（たとえば数日間または数週間）を配慮して決定できる。本発明の製剤中に存在する薬物の % も 1 つの要因である。本発明製剤の有効な注射用量の一例は、約 0.1 ~ 約 2.5 ml であり、1、2、3 または 4 週毎に 1 回注射される。好ましくは、注射用量は約 2 ml 以下、たとえば約 1 ~ 約 2 ml である。好ましくは、注射用量は 2 ml であり、1、2、3 または 4 週毎に 1 回注射される。

40

## 【0107】

7. 医薬の製造における使用

1 態様において、本発明は、1 種類以上の医薬的に許容できるキャリヤーと組み合わせた製剤 1 ~ 4 の態様の製剤およびそのサブ製剤を含めた製剤（または “医薬”）の製造方法を含む。他の態様においては、ナノ粒子の平均粒径を維持するのに有効な少なくとも 1 種類、好ましくは少なくとも 2 種類の表面安定剤を化合物ナノ粒子の表面に吸着させる。これは下記のものを含めた状態の処置に使用するためのものであるが、これらに限定されない：精神病、統合失調症、分裂情動性障害、非統合失調症性精神病、神経変性性障害に

50

関連する、たとえば認知症（痴呆）における行動障害、精神発育遅滞および自閉症における行動障害、トゥーレット症状群、双極性障害（たとえば双極性躁病、双極性うつ病、または双極性障害における気分を安定化するため）、うつ病、ならびに不安。

### 【0108】

#### D. 実施例

以下の例により本発明を説明する。本発明の他の態様は、これらの実施例に示す情報を単独で、または当技術分野で一般に知られている技術と組み合わせて用いて製造することができる。これらの実施例において、製剤の成分を記載するために示す%は重量／容量、すなわちw/vの単位である。

### 【0109】

10

#### 例1

##### 製剤Aの製造

48.90 gのミリング媒体(500ミクロンのポリスチレンビーズ)を入れた100 mlのミリングチャンバーに、8.86 gのジプラシドン(ziprasidone)遊離塩基を装入することにより、粗い懸濁物を調製した。

### 【0110】

20

これに、ブルロニック(Pluronic)(登録商標)F108およびツウィーン(Tween)(登録商標)80の10%溶液をそれぞれ4.2 ml添加した。さらに27.8 mlの注射用水をミリングチャンバーに添加した。この混合物を均一な懸濁液が得られるまで攪拌した。次いでこの懸濁液をNanomill-1(製造業者Elan Drug Delivery, Inc.)により2100 RPMで30分間ミリングし、ミリングに際して温度を4℃に保持した。得られた懸濁液を真空下で濾過してミリング媒体を除去し、懸濁液を顕微鏡観察および光散乱(Brookhaven)により特性分析した。顕微鏡観察のために1滴の希釈懸濁液をカバーガラスとスライドガラスの間に置き、明視野と暗視野の両方で観察した。光散乱による粒径測定のために、水を満たした試料キュベットに1滴の懸濁液を添加し、粒径を測定した。報告した数値は有効直径nmである。

### 【0111】

ミリング後の上記懸濁液は易流動性であり、400倍の顕微鏡下で大型結晶を示さず、高速ブラウン運動のため分散粒子を個別に見ることはできなかった。この21%ジプラシドン遊離塩基ナノ懸濁液の有効直径は235 nmであった。

30

### 【0112】

#### 例2

##### 製剤Bの製造

48.90 gのミリング媒体(500ミクロンのポリスチレンビーズ)を入れた100 mlのミリングチャンバーに、8.84 gのジプラシドン遊離塩基を装入することにより、粗い懸濁物を調製した。

### 【0113】

これに、ブルロニック(登録商標)F108の10%溶液4.2 mlを添加した。さらに32 mlの注射用水をミリングチャンバーに添加した。この混合物を例1の場合と同じ条件下でミリングした。

40

### 【0114】

ミリングを30分で停止すると、上記の懸濁液はペースト状になり、したがって均一な凝集していない易流動性ナノ懸濁液は得られなかつた。このペーストは濾過してミリング媒体を分離することができなかつたので、これ以上の特性分析を実施できなかつた。

### 【0115】

#### 例3

##### 製剤Cの製造

48.87 gのミリング媒体(500ミクロンのポリスチレンビーズ)を入れた100 mlのミリングチャンバーに、8.82 gのジプラシドン遊離塩基を装入することにより、粗い懸濁物を調製した。

### 【0116】

50

これに、PVP-K30の10%溶液4.2 mlを添加した。さらに32 mlの注射用水をミリングチャンバーに添加した。この混合物を例1の場合と同じ条件下でミリングした。

ミリングを30分で停止すると、上記の懸濁液はペースト状になり、したがって均一な凝集していない易流動性ナノ懸濁液は得られなかった。このペーストは濾過してミリング媒体を分離することができなかつたので、これ以上の特性分析を実施できなかつた。

#### 【0117】

##### 例4

##### 製剤Dの製造

ブルロニック(登録商標)F108の2.5%水溶液中に、ジプラシドン遊離塩基21%の粗い懸濁液を調製した。

10

#### 【0118】

この懸濁物を水で1:1 v/v希釈して、水中に1.25%のブルロニック(登録商標)F108を含む10.5%ジプラシドン遊離塩基懸濁液を得た。ミリング媒体(500ミクロンのポリスチレンビーズ)を入れた100 mlのミリングチャンバー内において5500 RPMでこの懸濁液をミリングした。

#### 【0119】

ミリングを1時間で停止すると、濾過後の上記懸濁液は易流動性であり、顕微鏡下で大型結晶を示さず、粒子の高速ブラウン運動がみられた。この10.5%ジプラシドン遊離塩基ナノ懸濁液の有効直径は181 nmであった。

20

#### 【0120】

##### 例5

##### 製剤Eの製造

48.96 gのミリング媒体(500ミクロンのポリスチレンビーズ)を入れた100 mlのミリングチャンバーに、9.69 gの塩酸ジプラシドンを装入することにより、粗い懸濁物を調製した。

#### 【0121】

これに、10% PVP溶液および10%ブルロニック(登録商標)F108溶液をそれぞれ4.2 ml添加した。さらに25.4 mlの注射用水をミリングチャンバーに添加した。この混合物を例1の場合と同じ条件下で3時間ミリングした。

30

#### 【0122】

ミリングを3時間で停止すると、濾過後の上記懸濁液は易流動性であり、顕微鏡下で大型結晶を示さず、粒子の高速ブラウン運動がみられた。この23%塩酸ジプラシドンナノ懸濁液の有効直径は117 nmであった。

#### 【0123】

##### 例6

##### 製剤Fの製造

48.89 gのミリング媒体(500ミクロンのポリスチレンビーズ)を入れた100 mlのミリングチャンバーに、11.78 gのメシリル酸ジプラシドンを装入することにより、粗い懸濁物を調製した。

40

#### 【0124】

これに、8.4 mlの10% PVP溶液および2.1 mlの10%ブルロニック(登録商標)F108溶液を添加した。さらに24.2 mlの注射用水をミリングチャンバーに添加した。この混合物を例1の場合と同じ条件下で3時間ミリングした。

#### 【0125】

ミリングを3時間で停止すると、濾過後の上記懸濁液は易流動性であり、顕微鏡下で大型結晶を示さず、粒子の高速ブラウン運動がみられた。この28%メシリル酸ジプラシドンナノ懸濁液の有効直径は406 nmであった。

#### 【0126】

##### 例7

##### 製剤Gの製造

50

48.89 gのミリング媒体(500ミクロンのポリスチレンビーズ)を入れた100 mlのミリングチャンバーに、8.85 gのジプラシドン遊離塩基を装入することにより、粗い懸濁物を調製した。

**【0127】**

これに、10%プルロニック(登録商標)F108溶液および10%ツウィーン(登録商標)80溶液および5%レシチン溶液を、それぞれ4.2 ml添加した。さらに23.8 mlの注射用水をミリングチャンバーに添加した。この混合物を均一な懸濁液が得られるまで攪拌した。次いでこの懸濁液をNanomill-1(製造業者Elan Drug Delivery, Inc.)により2100 RPMで30分間ミリングし、ミリングに際して温度を4℃に保持した。得られた懸濁液を真空下で濾過してミリング媒体を除去し、懸濁液を例1の記載に従って顕微鏡観察および光散乱により特性分析した。

**【0128】**

例8

製剤Hの製造

48.9 gのミリング媒体(500ミクロンのポリスチレンビーズ)を入れた100 mlのミリングチャンバーに、8.87 gのジプラシドン遊離塩基を装入することにより、粗い懸濁物を調製した。

**【0129】**

これに、4.2 mlの10%ツウィーン(登録商標)80溶液および8.4 mlの10%プルロニック(登録商標)F108溶液を添加した。さらに23.6 mlの注射用水をミリングチャンバーに添加した。この混合物を均一な懸濁液が得られるまで攪拌した。次いでこの懸濁液をNanomill-1(製造業者Elan Drug Delivery, Inc.)により2100 RPMで30分間ミリングし、ミリングに際して温度を4℃に保持した。得られた懸濁液を真空下で濾過してミリング媒体を除去し、懸濁液を例1の記載に従って顕微鏡観察および光散乱により特性分析した。

**【0130】**

例9

21%のジプラシドン遊離塩基ナノ粒子を含む製剤例の安定性

バイアルにパッケージして5℃に保存した製剤Aの粒径をモニターした。光散乱による粒径測定のために、水を満たした試料キュベットに1滴の懸濁液を添加し、粒径を測定した。報告した数値は有効直径nmである。結果を表D-1に示す。

**【0131】**

**【表11】**

表D-1:5℃で貯蔵した製剤Aの有効粒径

時間(日)	有効直径(nm)
0	233
5	230
50	233
60	238
92	234
130	245
220	246
339	248
700	256

**【0132】**

例10

23%の塩酸ジプラシドンナノ粒子を含む製剤例の安定性

10

20

30

40

50

バイアルにパッケージして5℃に保存した製剤Eの粒径をモニターした。光散乱による粒径測定のために、水を満たした試料キュベットに1滴の懸濁液を添加し、粒径を測定した。報告した数値は有効直径nmである。結果を次表に挙げる。

【0133】

【表12】

表D-2:5℃で貯蔵した製剤Eの有効粒径

時間(日)	有効直径(nm)
0	117
4	120
7	126
52	142
85	136
123	142

10

【0134】

例11

#### 28%のメシリ酸ジラシドンナノ粒子を含む製剤例の安定性

バイアルにパッケージして5℃に保存した製剤Fの粒径をモニターした。光散乱による粒径測定のために、水を満たした試料キュベットに1滴の懸濁液を添加し、粒径を測定した。報告した数値は有効直径nmである。結果を次表に挙げる。

20

【0135】

【表13】

表D-3:5℃で貯蔵した製剤Fの有効粒径

時間(日)	有効直径(nm)
0	406
5	444
50	415
60	407
92	518
130	485
339	525
700	609

30

【0136】

例12

#### 製剤Gの滅菌および貯蔵安定性

濾過した例7の懸濁液(3ml)をフリントバイアルに充填した。バイアルをゴム栓で密閉し、アルミニウムシールを栓上にクリンプした。充填バイアルを蒸気滅菌器により121℃で15分間、滅菌した。滅菌後の懸濁液を特性分析し、光散乱により粒径を測定した。充填バイアルを5℃で貯蔵し、種々の時点でのサンプリングして、粒径および懸濁液の安定性を調べた。

40

【0137】

次表に、製剤Gの高圧蒸気滅菌中および滅菌製剤の貯蔵中の粒径安定性を示す。

【0138】

## 【表14】

表 D-4: 高圧蒸気滅菌処理後および5°Cで貯蔵した際の製剤 G の有効粒径

時間	有効直径 (nm)
滅菌処理前	235 nm
滅菌処理後	267 nm
滅菌処理後の貯蔵時間 (日)	有効直径 (nm)
0	274
4	281
7	271
16	268
36	274

10

## 【0139】

## 例 13

## 製剤 H の滅菌および貯蔵安定性

濾過した例 8 の懸濁液 (3ml) をフリントバイアルに充填した。バイアルをゴム栓で密閉し、アルミニウムシールを栓上にクリンプした。充填バイアルを蒸気滅菌器により 121 °C で 15 分間、滅菌した。滅菌後の懸濁液を特性分析し、光散乱により粒径を測定した。充填バイアルを 5 °C で貯蔵し、種々の時点でサンプリングして、懸濁液の粒径および安定性を調べた。次表に、製剤 H の高圧蒸気滅菌中および滅菌製剤の貯蔵中の粒径安定性を示す。

20

## 【0140】

## 【表15】

表 D-5: 高圧蒸気滅菌処理後および5°Cで貯蔵した際の製剤 H の有効粒径

時間	有効直径 (nm)
滅菌処理前	234 nm
滅菌処理後	311 nm
滅菌処理後の貯蔵時間 (日)	有効直径 (nm)
0	319
3	331
6	325
15	313
35	319

30

40

## 【0141】

## 例 14

## ジブラシドンナノ懸濁液の安定性：動的光散乱による粒径モニタリング

予想外に、ミリング後の懸濁液を分散させて大型結晶を含まない均一な易流動性懸濁液にするためには、単一の表面安定剤の使用では不十分であることが見いだされた。表 D-6 ならびに例 2 および 3 に示すように、単一の表面安定剤を用いると、代わりに分散していないペーストが生成するにすぎない。しかし、2種類以上の表面安定剤が存在すると、分散して易流動性懸濁液になった。詳細に調べると、2種類の界面活性剤の全量が単一界面活性剤の全量より少ない場合ですら、より小さい粒径（初期有効直径）が得られることがデータから示される。

50

## 【0142】

理論により拘束されるわけではないが、2種類以上の表面安定剤の組合せは表面安定性を増大させ、結晶が凝集することなくそのナノ粒径を維持する能力を改善すると思われる。異なる第2の表面安定剤を添加すると、表面安定剤の全量( % w/v )を減らすことができ、これは表面安定剤間の相乗的相互作用を支持する。

## 【0143】

## 【表16-1】

表 D-6: ジプラシドンのナノ懸濁液および粒径

ジプラシ ドン 化合物	% PVP	% F108	% Twee n 80	他の 添加剤	ミリン グ時間	時間 (日)	初期有 効直径 (nm)
21% FB	1				30分	0	--
21% FB	1	1			30分	0	242
21% FB	1	1			30分	0	312
21% FB	1	0.5			30分	0	309
21% FB	1	1			10分	0	390
21% FB	1	1			20分	0	255
21% FB	1	1			30分	0	232
21% FB	1	1			45分	0	234
21% FB	1	1			30分	0	249
21% FB	1	1			60分	0	230
21% FB	1	1			60分	55	190
21% FB	1	1			60分	0	252
21% FB	1	1			60分	45	201
21% FB	1	1			60分	52	231
21% FB	1	1			60分	105	238
21% FB	1	1			60分	143	261
21% FB	1	1			60分	352	220
21% FB		1	1		30分	0	234
21% FB		1			90分	0	--
21% FB		1			30分	0	--
21% FB		1	1		30分	0	220
21% FB		2	1		30分	0	234
21% FB		1	1		30分	0	233

## 【0144】

10

20

30

40

【表16-2】

ジブラシ ドン 化合物	% PVP	% F108	% Twee n 80	他の 添加剤	ミリン グ時間	時間 (日)	初期有 効直径 (nm)
21% FB		1	1		30分	5	230
21% FB		1	1		30分	50	233
21% FB		1	1		30分	60	238
21% FB		1	1		30分	92	234
21% FB		1	1		30分	130	245
21% FB		1	1		30分	220	246
21% FB		1	1		30分	339	248
21% FB		1	1		30分	700	256
21% FB		1	1		30分	0	273
21% FB		1	1		30分	50	218
21% FB		1	1		30分	0	275
21% FB		1	1		30分	30	236
21% FB	1	1		0.018% SLS	30分	0	233
21% FB		1	1	0.02% Benzalk CI	30分	0	237
21% FB	1			0.1%SLS	30分	0	163
21% FB		1	1	0.5% レシチン	30分	0	235
21% FB	1			1% F68	30分	0	655
21% FB	1	1		1% PEG400	30分	0	308
21% FB	1	1		10% トレハロ ース	30分	0	295
21% FB	1	1		10% トレ ハロース	30分	0	236
21% FB	1	1		10% トレ ハロース	30分	0	237

10

20

30

40

【0145】

【表16-3】

ジブラシ ドン 化合物	% PVP	% F108	% Twee n 80	他の 添加剤	ミリン グ時間	時間 (日)	初期有 効直径 (nm)
21% FB	1	1		5%マンニ トール	30分	0	247
21% FB	1	0.5		5%マンニ トール	30分	0	260
21% FB	1	1		5%マンニ トール	30分	0	247
21% FB	1	1		5%マンニ トール	30分	15	268
21% FB	1	1		5%マンニ トール	30分	44	278
21% FB	1	1		5%マンニ トール	30分	86	310
23% HCl	1	1			3時間	0	122
23% HCl	1	1			3時間	0	117
23% HCl	1	1			3時間	4	120
23% HCl	1	1			3時間	7	126
23% HCl	1	1			3時間	52	142
23% HCl	1	1			3時間	85	136
23% HCl	1	1	1		3時間	123	142
23% HCl	1		1		3時間	0	106
23% HCl	1		1		3時間	17	113
23% HCl	1		1		3時間	26	113
23% HCl	1		1		3時間	48	122
23% HCl	1		1		3時間	81	129
23% HCl	1		1		3時間	119	120
23% HCl	1		1		3時間	328	138
23% HCl	1		1		3時間	700	160
23% HCl	1	1			3時間	0	122
23% HCl		1	1		3時間	0	122

10

20

30

40

【0146】

【表16-4】

ジプラシ ドン 化合物	% PVP	% F108	% Twee n 80	他の 添加剤	ミリン グ時間	時間 (日)	初期有 効直径 (nm)
23% HCl		1	1		3 時間	14	133
23% HCl		1	1		3 時間	45	161
23% HCl		1	1		3 時間	78	154
23% HCl		1	1		3 時間	116	144
23% HCl		1	1		3 時間	206	148
23% HCl		1	1		3 時間	325	157
23% HCl		1	1		3 時間	700	175
28% Mes	2	0.5			6 時間	0	376
28% Mes	2	0.5			4 時間	0	339
28% Mes	2	0.5			3 時間	0	406
28% Mes	2	0.5			3 時間	5	444
28% Mes	2	0.5			3 時間	50	415
28% Mes	2	0.5			3 時間	60	407
28% Mes	2	0.5			3 時間	92	518
28% Mes	2	0.5			3 時間	130	485
28% Mes	2	0.5			3 時間	339	525
28% Mes	2	0.5			3 時間	700	609
28% Mes	2	0.5			6 時間	0	376
28% Mes	2	0.5			6 時間	3	354
28% Mes	2	0.5			120 分	0	481
28% Mes	2	0.5			120 分	40	452
28% Mes	2	0.5			120 分	47	509

## 【0147】

\* 欄1はジプラシドン化合物である - 遊離塩基 (FB)、メシリル酸塩 (Mes) または塩酸塩 (HCl) から選択。

## 例15

製剤I (42%ジプラシドン遊離塩基)の製造

38.42 gのミリング媒体(500ミクロンのポリスチレンビーズ)を入れた100 mlのミリングチャンバーに、21.92 gのジプラシドン遊離塩基を装入することにより、粗い懸濁物を調製した。

## 【0148】

これに、10.44 mlの10%ツウィーン(登録商標)80溶液、10.44 mlの10%ブルロニック(登録商標)F108溶液および5.22 mlのレシチンを添加した。さらに13.8 mlの注射用水をミリングチャンバーに添加した。この混合物を均一な懸濁液が得られるまで攪拌した。次いでこの懸濁液をNanomill-1(製造業者Elan Drug Delivery, Inc.)により2100 RPMで80分間

10

20

30

40

50

ミリングし、ミリングに際して温度を4℃に保持した。得られた懸濁液を真空下で濾過してミリング媒体を除去し、懸濁液を例1の記載に従って顕微鏡観察および光散乱により特性分析した。

**【0149】**

濾過した懸濁液(2.5ml)をフリンツバイアルに充填した。バイアルをゴム栓で密閉し、アルミニウムシールを栓上にクリンプした。充填バイアルを蒸気滅菌器により121℃で15分間、滅菌した。滅菌後の懸濁液を特性分析し、光散乱により粒径を測定した。次表に、42%ジプラシドン遊離塩基製剤のミリング後および高圧蒸気滅菌後の粒径安定性を示す。

**【0150】**

**【表17】**

10

表D-7: ミリング後および高圧蒸気滅菌処理後の42% 製剤Iの平均粒径

	平均粒径 D[4,3] (nm)
ミリング後	262 nm
滅菌処理後	384 nm

**【0151】**

**例16**

20

40%のジプラシドン遊離塩基を含む製剤例Jの滅菌および貯蔵安定性

製剤Jを例15の記載に従って製造した。濾過した懸濁液(3ml)をフリンツバイアルに充填した。バイアルをゴム栓で密閉し、アルミニウムシールを栓上にクリンプした。充填バイアルを蒸気滅菌器により121℃で15分間、滅菌した。滅菌後の懸濁液を特性分析し、光回折により粒径を測定した。充填バイアルを5、25および40℃で貯蔵し、種々の時点でサンプリングして、粒径および懸濁液の安定性を調べた。次表に、製剤Jの高圧蒸気滅菌中および滅菌製剤の貯蔵中の粒径安定性を示す。

**【0152】**

## 【表18】

表 D-8: 高圧滅菌処理後ならびに5、25および40°Cで貯蔵した際の

## 製剤 J の平均粒径

		平均粒径 D[4,3] (nm)
ミリング後		291 nm
滅菌処理後		279 nm
滅菌処理後の貯蔵時間(日)	温度 (°C)	平均粒径 D[4,3] (nm)
7	5	279
21	5	275
42	5	280
84	5	273
7	25	277
21	25	274
42	25	276
84	25	270
7	40	276
21	40	273
42	40	275
84	40	271

10

20

30

40

## 【0153】

## 例17

高圧ホモジナイゼーションによる21%ジプラシドン遊離塩基製剤の製造および製剤の貯蔵安定性

予め粉碎した17.71 gのジプラシドン遊離塩基を、それぞれ8.4 mLの10% w/v プルロニックF108および10% w/v ツウィーン80ならびに55.6 mLの水を入れた250 mLのボトルに装入することにより、粗い懸濁液を調製した。懸濁液を5 °Cに設定した冷却浴に入れた。高圧ホモジナイザー(製造業者Avestin, Inc.)を清浄にし、全開設定で水を入れて始動した。ホモジナイザーの全開状態で懸濁液を3分間送入した。その間、懸濁液は円滑に流動した。次いで、ギャップ間の圧力低下を徐々に10,000 psiに高め、5分間保持した。次いで、ギャップ間の圧力低下を15,000 psiに高め、この状態に22分間保持した。ホモジナイズされた懸濁液の試料を、この時点で再循環容器から取り出し、ホモジナイゼーションを続けた。68分目にホモジナイゼーションを停止し、この時点で製剤をホモジナイザーから送出した。最終生成物の試料の粒径をレーザー回折(Malvern Mastersizer)により測定した。ホモジナイゼーションの後、21%ジプラシドン遊離塩基製剤の平均粒径(D[4,3])は356 nmであった。この製剤2.7 mLおよび5%w/v レシチン水溶液0.3 mLを5 mLのバイアルに充填し、回転混合した。すべてのバイアルを打栓およびクリンプし、121 °Cで15分間、高圧滅菌した。高圧滅菌したバイアルを安定性測定オープンに入れ、粒径をモニターした。製剤の粒径安定性を次表D-9に挙げる。

## 【0154】

## 【表19】

表D-9: 高圧ホモジナイゼーションにより製造した高压蒸気滅菌処理した  
21%ジプラシドン遊離塩基ナノ懸濁液の粒径安定性

温度(°C)	時間(日)	平均粒径(nm)
		D[4,3]
滅菌処理前	0	356
滅菌処理後	0	379
5	14	392
5	28	393
5	56	378
5	84	392
	0	379
30	14	383
30	28	384
30	56	380
30	84	379

10

20

30

40

## 【0155】

## 例18

凍結乾燥した乾燥21%ジプラシドン遊離塩基製剤の製造

## 凍結乾燥法

例7および8に記載した方法により、21%w/vジプラシドン遊離塩基ナノ懸濁液を調製した。水中、27% w/vのトレハロース、1% w/vのF108、1% w/vのツウィーン80および0.5% w/vのレシチンのバッチを希釈剤として用いて、凍結乾燥用試料を調製した。配合物と希釈剤を、3容量の希釈剤-対-1容量の21%配合物の比率で混和し、穏やかに混合した。この得られた懸濁液を0.5 mLの充填容量で5 mLおよび10 mLのガラスバイアルに充填し、凍結乾燥位置で打栓した。次いでこれらのバイアルをFTS LyoStar凍結乾燥ユニットに入れ、下記の加熱プログラムを実施した：

- 1) 棚を0.2 /分で(300分間)-40 に冷却し、この温度に120分間保持した；
- 2) 棚を1 /分で(10分間)-30 および150 mTorrに高め、2000分間保持した；
- 3) 棚を1 /分で(40分間)10 および150 mTorrに高め、720分間保持した；
- 4) 棚を1 /分で(20分間)30 および150 mTorrに高め、720分間保持した；
- 5) 棚を1 /分で(15分間)15 および150 mTorrに冷却し、サイクルを手動で終了するまで保持した。

## 【0156】

凍結乾燥サイクルを手動で停止し、バイアルを打栓およびクリンプした。次いでそれらを貯蔵のために冷蔵庫に入れた。

バイアル内の乾燥ケーキを、水0.5 mL、または水中1% w/vのF108、1% w/vのツウィーン80、0.5% w/vのレシチン(配合用ビヒクル)0.5 mLにより、最初に充填したと同じ容量で再構築した。これらのバイアルを回転させるとケーキが湿潤して容易に乳白色の懸濁液に再構築された。

## 【0157】

この凍結乾燥品をより高濃度に再構築することも可能であるかを判定するために、ケーキを水0.125 mLで再構築して、初期薬物濃度と等しい21%濃度にした。ケーキは同様に湿

50

潤して容易に懸濁液に再構築された。次いでこの再構築懸濁液の粒径をレーザー回折により分析した。粒径結果を次表 D - 10 に挙げる。冷蔵した凍結乾燥していない懸濁液を対照として用いた。

【0158】

【表20】

表 D-10: 再構成したジプラシドン遊離塩基凍結乾燥品の粒径

再構成用 ビヒクル	再構成に用いた ビヒクルの容量	粒径測定のため の音波処理?	平均粒径 (nm)
			D[4,3]
対照-なし	N/A	無	292
水	0.5mL	無	467
水	0.5mL	有	382
安定剤溶液	0.5mL	無	464
安定剤溶液	0.5mL	有	385
水	0.125mL	無	471
水	0.125mL	有	358

10

20

30

【0159】

例19

ミリングしていない微粉碎ジプラシドン遊離塩基およびその塩類とジプラシドン遊離塩基および塩類のナノ粒子とを比較した、イヌにおける薬物動態試験

水性懸濁製剤中の種々の粒径のジプラシドン遊離塩基およびその塩類について、薬物動態試験を実施して、粒径がインビボで薬物のPK性能に及ぼす影響を調べた。平均有効直径1000 nm未満のジプラシドン遊離塩基およびその塩の製剤は、5 μmより大きな粒径をもつ製剤より有意に高い曝露（平均貯留濃度および曲線下面積）を示した（より高いAUCおよび平均貯留濃度）。表 D - 11 を参照；例1～16に提示。

【0160】

【表21-1】

表D-11.各種デポ製剤を筋肉内投与した後のイヌにおけるジプラシドンの薬物動態

報告した数値はn=4のイヌの平均±標準偏差

製剤	有効直径 または 平均直径 (nm)	有効ジブ ラシドン 量 (mg)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/ml)	平均貯留 (C <sub>1-3 wk</sub> ) 濃度 (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)
<u>42%ジプラシ ドン遊離塩基 2% Pluronic F108, 2% Tween 80 および 0.5%レ シチンを含有</u>	<u>384</u>	<u>840</u>	<u>117408±31</u> <u>097</u>	<u>243±86</u>	<u>495±98</u>
<u>21%ジプラシ ドン遊離塩基 2% PVP お よび 0.1% SLS を含有</u>	<u>260</u>	<u>420</u>	<u>58300±649</u> <u>0</u>	<u>110±23</u>	<u>146±35</u>
<u>21%ジプラシ ドン遊離塩基 1% Pluronic F108 および 1% Tween 80 を含有</u>	<u>231</u>	<u>420</u>	<u>62600±940</u> <u>0</u>	<u>100±15</u>	<u>180±85</u>
<u>21%ジプラシ ドン遊離塩基 1% Pluronic F108, 1% Tween 80 お よび 0.5%レ シチンを含有</u>	<u>911</u>	<u>420</u>	<u>64400±780</u> <u>0</u>	<u>105±19</u>	<u>389±231</u>

10

20

30

40

【0161】

【表 2 1 - 2】

製剤	有効直径 または 平均直径 (nm)	有効ジブ ラシドン 量 (mg)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/ml)	平均貯留 (C <sub>1-3 wk</sub> ) 濃度 (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)
<u>23%塩酸ジブ ラシドン</u> <u>1% Pluronic F108 および</u> <u>1% PVP を含 有</u>	<u>113</u>	<u>420</u>	<u>53800±110 00</u>	<u>78±14</u>	<u>211±168</u>
<u>28%メシリ酸 ジブラシドン</u> <u>2% PVP およ び 0.5%</u> <u>Pluronic F108</u> <u>を含有</u>	<u>406</u>	<u>420</u>	<u>48700±440 0</u>	<u>74±14</u>	<u>116±39</u>
<u>21%微粉碎ジ ブラシドン遊 離塩基</u> <u>1.5% NaCMC</u> <u>および 0.1%</u> <u>Tween 80 水性</u> <u>懸濁液を含有</u>	<u>4660</u>	<u>420</u>	<u>40000±670 0</u>	<u>47±8</u>	<u>71±14</u>
<u>28%微粉碎メ シリ酸ジブラ シドン</u> <u>0.1% Tween</u> <u>80 水性懸濁 液を含有</u>	<u>3610</u>	<u>420</u>	<u>38900±160 0</u>	<u>55±27</u>	<u>73±40</u>
<u>28%メシリ酸 ジブラシドン</u> <u>—公称粒径水 性懸濁液</u>	<u>10660</u>	<u>420</u>	<u>31400±110 00</u>	<u>43±30</u>	<u>60±38</u>

10

20

30

40

【0 1 6 2】

引用したすべての文献を本明細書に記載したと同様に援用する。本発明の要素または例示態様を示した場合、冠詞は1以上の要素があることを意味するものとする。用語“含む”、“含有する”および“有する”は包括的であって、そこに挙げた要素以外の他の要素があつてもよいことを意味するものとする。本発明を特定の態様に関して記載したが、こ

50

これらの態様の詳細を限定と解釈すべきではない。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2006/001094

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K9/00 A61K9/14 A61K31/496

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)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/020929 A (AHMED, IMRAN ET AL) 10 March 2005 (2005-03-10) page 2, lines 16-19 page 7, line 21 - page 8, line 9	13, 14
Y		3-8
X	US 2004/121003 A1 (CHICKERING DONALD E ET AL) 24 June 2004 (2004-06-24) page 1, paragraph 9 page 8, paragraph 117 - page 9, paragraph 120 Claims 1-25	13
X	EP 0 965 343 A (PFIZER PRODUCTS INC) 22 December 1999 (1999-12-22) page 2, paragraphs 4,5	13
		-/-

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered 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.
- \*8\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search  5 July 2006	Date of mailing of the international search report  20/07/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Gomez Gallardo, S

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No  
PCT/IB2006/001094

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/037289 A (PFIZER PRODUCTS INC) 6 May 2004 (2004-05-06) page 1, lines 3-7 page 2, lines 13-18 page 4, lines 23-34 -----	3-8

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No PCT/IB2006/001094
---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005020929	A 10-03-2005	AR 046811 A1 AU 2004268663 A1 CA 2537413 A1 EP 1663166 A2	28-12-2005 10-03-2005 10-03-2005 07-06-2006
US 2004121003	A1 24-06-2004	AU 2003295698 A1 BR 0317611 A CA 2511313 A1 CN 1726009 A EP 1575560 A2 JP 2006514044 T WO 2004060344 A2 US 2006093677 A1 US 2006093678 A1 US 2005079138 A1	29-07-2004 29-11-2005 22-07-2004 25-01-2006 21-09-2005 27-04-2006 22-07-2004 04-05-2006 04-05-2006 14-04-2005
EP 0965343	A 22-12-1999	AP 1216 A AT 240732 T AU 753820 B2 AU 3398399 A BG 64691 B1 BG 103489 A BR 9902268 A CA 2274338 A1 DE 69908021 D1 DE 69908021 T2 DK 965343 T3 EA 2223 B1 ES 2197581 T3 HR 990193 A2 HU 9901960 A2 ID 23546 A IL 130424 A JP 3441676 B2 JP 2000007566 A JP 2002003492 A KR 2000006143 A MA 26647 A1 NO 992892 A NZ 336271 A OA 11064 A PL 333737 A1 PT 965343 T SG 77243 A1 SK 76999 A3 TR 9901379 A2 TW 590774 B ZA 9903938 A	19-10-2003 15-06-2003 31-10-2002 23-12-1999 30-12-2005 31-07-2000 02-05-2000 15-12-1999 26-06-2003 27-11-2003 04-08-2003 28-02-2002 01-01-2004 29-02-2000 28-08-2000 04-05-2000 31-10-2003 02-09-2003 11-01-2000 09-01-2002 25-01-2000 20-12-2004 16-12-1999 27-10-2000 13-03-2002 20-12-1999 29-08-2003 19-12-2000 11-12-2000 21-01-2000 11-06-2004 14-12-2000
WO 2004037289	A 06-05-2004	AU 2003267788 A1 BR 0315568 A CA 2503076 A1 EP 1575616 A2 MX PA05002561 A NL 1024590 C2 NL 1024590 A1	13-05-2004 23-08-2005 06-05-2004 21-09-2005 05-05-2005 23-05-2005 27-04-2004

## 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 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	

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

(74) 代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72) 発明者 シャー, ジェイミン・チャンドラカント

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 4 0 , グロトン , イースタン・ポイント・ロード , ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 シャー, パラグ・スレシュ

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 4 0 , グロトン , イースタン・ポイント・ロード , ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 ワグナー, ドーン・レニー

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 4 0 , グロトン , イースタン・ポイント・ロード , ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 ウィスニエッキ, ピーター

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 4 0 , グロトン , イースタン・ポイント・ロード , ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC61 DD06 EE01

4C076 AA22 BB11 CC01 DD48Q DD55F DD63Q EE16F EE23F FF16 FF43

4C086 AA01 AA02 BC80 GA07 GA10 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05

MA23 MA66 ZA05 ZA12 ZA15 ZA18