

(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2010-500361

(P2010-500361A)

(43) 公表日 平成22年1月7日(2010.1.7)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/496 (2006.01)	A 61 K 31/496	4 C 076
A61K 9/20 (2006.01)	A 61 K 9/20	4 C 086
A61K 9/48 (2006.01)	A 61 K 9/48	
A61K 9/08 (2006.01)	A 61 K 9/08	
A61K 9/10 (2006.01)	A 61 K 9/10	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-523867 (P2009-523867)	(71) 出願人	509037592 アカーツス, インコーポレーテッド アメリカ合衆国 07652 ニュージャ ージー州, パラムス, パラムス ロード エス. 61, 4ティーエイチ フロア, マ ック センター ザ フォース
(86) (22) 出願日	平成19年8月8日 (2007.8.8)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成21年3月19日 (2009.3.19)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/017860	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 國際公開番号	W02008/021283		
(87) 國際公開日	平成20年2月21日 (2008.2.21)		
(31) 優先権主張番号	60/836,334		
(32) 優先日	平成18年8月8日 (2006.8.8)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヒトの血小板レベルを増加させるための組成物および方法

(57) 【要約】

特定の実施形態として、製薬的に許容される賦形剤、およびヒトの血小板レベルを増加させるために有効な量の1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリルペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸(式1)または製薬的に許容されるその塩を含む経口医薬剤形が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血小板減少症を治療するための経口剤形であつて：

治療有効量の1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩；および少なくとも1種の製薬的に許容される賦形剤を含み、該治療有効量が約1mg～約100mgの範囲の一回量であり；該一回量が約5.7 ng/ml～約475 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、経口剤形。

【請求項 2】

一日に一回量の投与により、約130 ng·hr/ml～約10864 ng·hr/mlの平均AUC_{0-Last}を達成する、請求項1に記載の剤形。

10

【請求項 3】

一日に一回量の投与により、約18～約24時間の平均 $t_{1/2}$ を達成する、請求項1の剤形。

【請求項 4】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の1mgの一回量が約5.7 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、請求項1の剤形。

【請求項 5】

該用量が約130 ng·hr/mlの平均AUC_{0-Last}を達成する、請求項4の剤形。

20

【請求項 6】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の3mgの一回量が約14 ng/ml～約17 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、請求項1の剤形。

【請求項 7】

該用量が約235 ng·hr/ml～約400 ng·hr/mlの平均AUC_{0-Last}を達成する、請求項6の剤形。

【請求項 8】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の10mgの一回量が約53 ng/ml～約69 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、請求項1の剤形。

30

【請求項 9】

該用量が約840 ng·hr/ml～約1645 ng·hr/mlの平均AUC_{0-Last}を達成する、請求項8の剤形。

【請求項 10】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の20mgの一回量が約121 ng/ml(±20%)～約168 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、請求項1の剤形。

40

【請求項 11】

該用量が約1956 ng·hr/ml～約3597 ng·hr/mlの平均AUC_{0-Last}を達成する、請求項10の剤形。

【請求項 12】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の50mgの一回量が約311 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、請求項1の剤形。

【請求項 13】

50

該用量が約6879 ng・hr/mlの平均AUC_{0-Last}を達成する、請求項12の剤形。

【請求項14】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の75mgの一日一回量が約473 ng/mlからの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、請求項1の剤形。

【請求項15】

該用量が約10824 ng・hr/mlの平均AUC_{0-Last}を達成する、請求項14の剤形。

【請求項16】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の100mgの一日一回量が約388 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、請求項1の剤形。 10

【請求項17】

該用量が約10863 ng・hr/mlの平均AUC_{0-Last}を達成する、請求項16の剤形。

【請求項18】

約14日の期間にわたって投与される1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の3mgの一日一回量が約25 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、請求項1の剤形。 20

【請求項19】

約14日の期間にわたって投与される1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の10mgの一日一回量が約94 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、請求項1の剤形。

【請求項20】

約14日の期間にわたって投与される1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の20mgの一日一回量が約204 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成する、請求項1の剤形。 30

【請求項21】

最大血漿中濃度を達成する平均時間(T_{max})が約4.7(±20%)～約6.2である、請求項1の剤形。

【請求項22】

該用量が、その必要があるヒト患者において血小板数のベースラインからの増加をもたらす、請求項1の剤形。

【請求項23】

ベースラインからの血小板数の増加が少なくとも約25%である、請求項22の剤形。

【請求項24】

ベースラインからの血小板数の増加が約50%より大きい、請求項23の剤形。

【請求項25】

該用量が約14日の期間にわたって投与されることにより、その必要があるヒト患者において血小板数のベースラインからの血小板数の増加をもたらす、請求項1の剤形。

【請求項26】

剤形が、錠剤、軟または硬ゼラチンカプセル剤、液剤、懸濁剤からなる群から選択される、請求項1～25のいずれかの剤形。

【請求項27】

剤形が錠剤である、請求項26の剤形。

【請求項28】

剤形が懸濁剤である、請求項26の剤形。

40

50

【請求項 2 9】

血小板減少症の治療に使用するための、請求項 1 ~ 2 8 のいずれかの剤形。

【請求項 3 0】

血小板減少症が特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) である、請求項 2 9 の剤形。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****発明の属する分野**

本発明は、ヒトの血小板レベルを増加させるための組成物および方法に関する。

【背景技術】**【0 0 0 2】****発明の背景**

血小板減少症は、循環系における血小板の欠乏によって特徴付けられる潜在的に深刻な症状である。それは、特に小さい毛細血管からの出血の危険の増加を伴い、その結果、血小板減少性紫斑病が生じる。血小板減少症の原因は多様であり、骨髄における血小板産生の減少および血液中の血小板残存量の減少が含まれる。特定の疾患に関する血小板減少症、例えば特発性血小板減少性紫斑病および、他の疾患（悪性腫瘍および感染症、例えば肝炎が含まれる）の骨髄に対する間接的影響によって生じる血小板減少症が存在する。現在、血小板減少症の対処は主に血小板輸血に基づく。その有効性にもかかわらず、約30%の血小板輸血は深刻な合併症を伴う。それには、同種免疫、発熱副作用およびアレルギー反応、循環過負荷、急性肺損傷および細菌感染またはウイルス感染が含まれる。反復した血小板輸血を必要とする15~25%の患者では、ヒト白血球抗原 (HLA) 同種免疫のせいで血小板応答は不十分である。したがって、血小板輸血の必要性を減らしたり、または排除できる安全な血小板新生剤は、患者の健康に有益であり、ヘルスケアコストをかなり減らすことができる。

【0 0 0 3】

トロンボポエチン (TPO) は血小板産生の主要な生理的調節因子である。TPOは肝臓および他の器官において構成的に生産され、血流中を循環し、骨髄に送達され、そこで複数の造血系細胞の初期発達および巨核球形成を刺激する。TPOは、サイトカイン受容体、c-Mplとの結合およびその活性化によって、巨核球形成および血小板新生に対してその効果を発揮し、該受容体は、造血幹細胞 (hematopoietic stem cell; HSC) 上で、巨核球系列の細胞上で、および血小板で発現される。

【0 0 0 4】

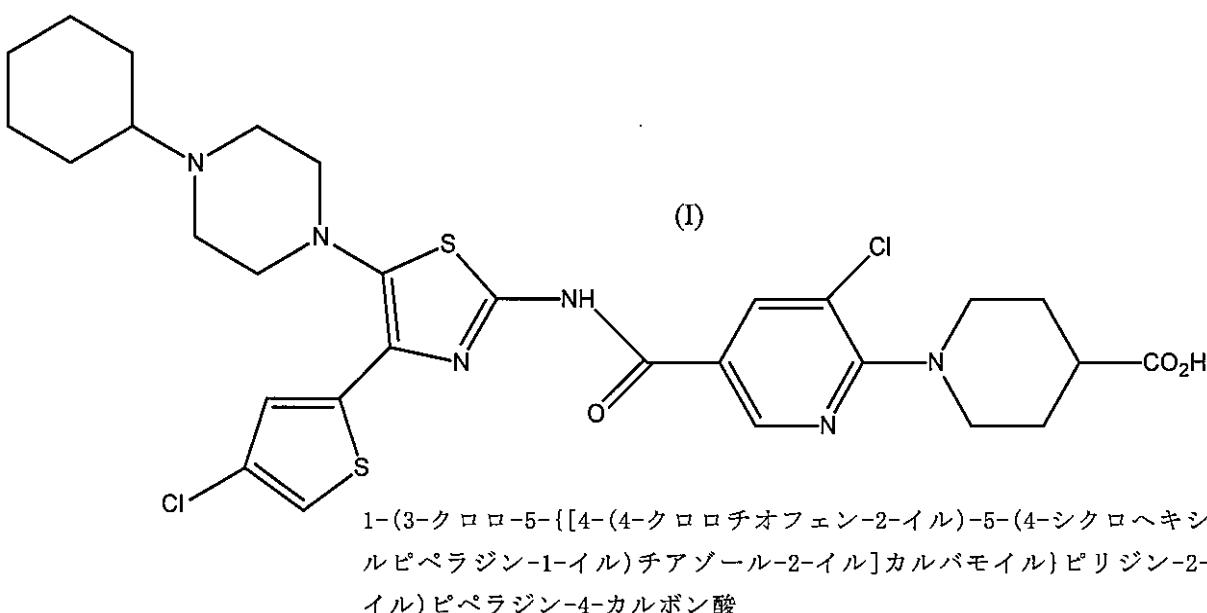
式Iの化合物：

10

20

30

【化1】



10

20

30

40

50

は、経口投与される、トロンボポエチンに対する生物学的影響を模倣する小分子c-Mp1アゴニストである。この化合物は、WO03/062233（実施例16）およびWO04/029049（マレイン酸塩として）に開示されている。該文献は参照によりその全体が組み入れられる。式Iの化学名は、1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

当技術分野において、血小板減少症の治療および/または予防に有用な薬物動態パラメータを提供する式Iの製剤が必要とされている。

【0006】

発明の要旨

本発明の目的は、ヒト被験体への投与後に血小板レベルを増加させるために有用な薬物動態パラメータをもたらす、1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸（以下、「式Iの薬物」）の製剤を提供することである。

【0007】

本発明の別の目的は、ヒト被験体への投与後に血小板レベルを増加させるために有用な薬物動態パラメータをもたらす、式Iの薬物の製剤で血小板減少症を治療する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

特定の実施形態では、本発明は、治療有効量の1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩；および少なくとも1種の製薬的に許容される賦形剤を含む、血小板減少症を治療するための経口剤形であって、かつ、該治療有効量が約1mg～約100mgの範囲の一回量であり、該一回量が、その必要があるヒト患者において、ベースラインからの、少なくとも約25%の血小板数の増加をもたらすものである、前記経口剤形を提供する。

【0009】

別の実施形態では、本発明は、治療有効量の1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリ

ジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩；および少なくとも1種の製薬的に許容される賦形剤を含む、血小板減少症を治療するための経口剤形であって、該治療有効量が約1mg～約100mgの範囲の一回量であり、該一回量が約5.7 ng/ml～約475 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) を達成する、前記経口剤形を提供する。

【0010】

特定の実施形態では、本発明は、製薬的に許容される賦形剤、およびヒトの血小板レベルを増加させるために有効な量の式Iの薬物または製薬的に許容されるその塩を含む経口医薬剤形であって、ヒト被験体への一回量の投与後に、剤形中に含まれる各1 mgの薬物に対して約3 ng/ml～約8 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす剤形に関する。

【0011】

別の実施形態では、本発明は、製薬的に許容される賦形剤、およびヒトの血小板レベルを増加させるために有効な量の式Iの薬物または製薬的に許容されるその塩を含む経口医薬剤形であって、ヒト被験体への一回量の投与後に、剤形中に含まれる各1 mgの薬物に対して約50 ng·hr/ml～約250 ng·hr/mlの平均AUC0-24をもたらす剤形に関する。

【0012】

他の実施形態では、本発明は、製薬的に許容される賦形剤、およびヒトの血小板レベルを増加させるために有効な量の式Iの薬物または製薬的に許容されるその塩を含む経口医薬剤形であって、ヒト被験体への一回量の投与後に約10時間～約25時間の排出半減期 ($T_{1/2}$) をもたらす剤形に関する。

【0013】

本発明はまた、本明細書中で開示される式Iの製剤のいずれかを利用して血小板減少症を治療または予防する方法に関する。

【0014】

他の実施形態では、本発明は、血小板減少症を治療する方法であって、約1mg～約100mgの量の1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸または製薬的に許容されるその塩の一日一回量を経口投与して、約5.7 ng/ml～約475 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) を達成することを含む方法に関する。

【0015】

本明細書中に記載の発明をより完全に理解するために、以下の定義を開示目的で提供する。

【0016】

用語「有効量」とは、を提供する式Iの薬物の量を意味する。

【0017】

用語「血小板レベルの増加をもたらす」とは、ベースラインからの少なくとも約25%；好ましくは少なくとも約50%；より好ましくは50%を超える、被験体または患者の血小板の増加を意味するものとする。

【0018】

用語「式Iの薬物」とは、1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸およびその任意の製薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、多形体、代謝産物、誘導体、プロドラッグ、遊離塩基またはその任意の組み合わせを意味するものとする。

【0019】

用語「ヒト被験体」とは、健常な男性または女性ボランティア、および/または血小板減少症もしくは血小板減少症を生じさせうる任意の疾患もしくは障害の臨床徴候および症状を示す任意の個体を意味するものとする。

【0020】

用語「血小板減少症」とは、いずれかおよびすべての疾患関連の血小板減少症を意味するものとし、それには、非限定的に、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、血栓性血小板

10

20

30

40

50

減少性紫斑病 (TTP) 、溶血性尿毒症症候群 (HUS) 、播種性血管内凝固症候群 (DIC) 、発作性夜間血色素尿症 (PNH) 、抗リン脂質症候群、全身性エリテマトーデス (SLE) 、輸血後紫斑、新生児自己免疫性血小板減少症 (NAITP) 、脾機能亢進に起因する脾臓の血小板捕捉、デング熱、骨髄異形成症候群 (MDS) の血小板減少症、および化学療法誘発性血小板減少症 (C型肝炎に対血小板輸血に代えて、またはそれと併用される) が含まれる。用語「血小板減少症」は、血小板の減少を引き起こしうる他の疾患過程をも意味するものとし、例えば非限定的に、ビタミンB12または葉酸欠乏；白血病；肝不全における肝臓によるトロンボポエチン産生の減少；敗血症、全身性ウイルス感染または細菌感染；遺伝性症候群、例えば非限定的に、先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT) 、橈骨欠損血小板減少症候群、ファンコニ貧血、ベルナール・スーリエ症候群、メイ・ヘグリン異常；灰色血小板症候群 (Grey platelet syndrome) ；およびアルポート症候群である。

10

【0021】

「生物学的に同等」または「生物学的同等性」という表現は技術用語であり、Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 15th Edition, pages vii -xvii (該文献はU.S. Department of Health and Human Servicesによって刊行され、通常、「Orange Book」として知られる) にしたがって定義されるものとする。同一の製剤原料の異なる製剤の生物学的同等性は、薬物吸収の速度および程度に関する同等性を伴う。試験製剤の吸収の程度および速度をリファレンス製剤と比較して、2つの製剤が生物学的に同等であるかどうかを決定する。標準的な生物学的同等性研究は、広範囲にわたる検査によって、クロスオーバー様式で行われ、それは、一回量の試験薬物およびリファレンス薬物を多くのボランティア、通常12~24人の健常な成体、に投与し、次いで薬物の血中または血漿レベルを経時的に測定することを含む。ある製剤とリファレンス製剤の生物学的同等性を確認するための詳細なガイドラインは、FDA Office of Generic Drugs, Division of Bioequivalenceによって公開されている。

20

【0022】

本出願および特許請求の範囲に記載の平均薬物動態範囲は、当業者が「生物学的に同等」であると考える範囲を包含するものとする。この点で、換言すれば、本発明の経口製剤の具体的な薬物動態特性は、例えば、目的の産物が、米国食品・医薬品・化粧品法 (Food Drug and Cosmetic Act) (FDCA) (21 U.S.C. 355(j)) の条項505(j)の下に提出された簡略化新薬承認申請 (Abbreviated New Drug Application; ANDA) (これは、特許請求の範囲によって包含されるリファレンス薬物に対する生物学的同等性研究を含む) の対象であれば、参照される薬物動態パラメータに基づいて治療的に同等なABであると評価される1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸 (式I) の製剤を包含するとみなされる。濃度-時間曲線の薬物動態特性、例えば最大実測血漿中濃度 (Cmax) 、Cmaxに達する時間、および血漿中濃度 対 時間曲線下の面積 (AUC) は、薬物動態学分野で十分に確立されている統計学的手法によって調べられる。吸収の速度および程度が-20% / +25% またはそれ未満しか異なる2つの製剤は、概して、生物学的に同等であるとみなされ、そのような製剤は、特許請求の範囲に記載の範囲内であるとみなされる。

30

【図面の簡単な説明】

40

【0023】

【図1】図1は、実施例1から得られたベースラインの血小板数からの平均最大変化のグラフを示す。

【図2】図2は、実施例2から得られたベースラインの血小板数からの平均最大変化のグラフを示す。

【図3】図3は、実施例3で投与された3種の薬物投与の平均濃度プロファイルのグラフを示す。

【発明を実施するための形態】

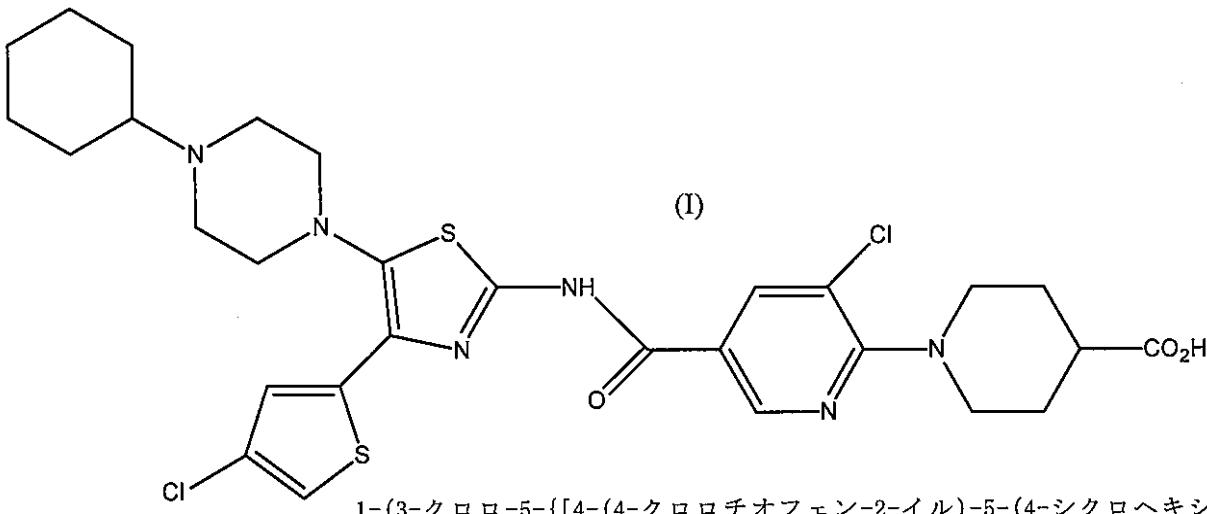
【0024】

50

詳細な説明

薬理学的研究が、以下の式Iの化合物：

【化2】



10

20

30

40

50

が、培養ヒトc-Mp1-Ba/F3細胞の増殖を刺激し、ヒト臍帯血(CB) CD34⁺細胞からヒト巨核球への分化を濃度依存的様式で促進し、組換えヒトTPO (rhTPO) と類似の最大効果を有することを実証する。式Iの化合物は、巨核球系列のもの以外のヒト造血性前駆細胞の分化を促進しなかった。

【0025】

式Iの化合物は、100 μMまでの濃度ではrhTPOのヒト血小板との結合を妨害しない。このことは、ヒトc-Mp1に対する式Iの作用点がrhTPOの作用点と異なることを示唆する。それは非常に種特異的であり、チンパンジーおよびヒトにおいてのみ活性を示す。式Iの化合物はヒト血小板増殖および分化を増強するが、血小板凝集および活性化によって測定される血小板機能には影響しないようである。

【0026】

式Iの薬物をモノマレイン酸塩としてマウスおよびイヌに静脈内に単回投与した後、式Iの血漿中濃度は二相性様式で減少した。最終排出半減期($t_{1/2}$)は両生物種において2.7時間であった。経口投与後、式Iは十分に吸収され、マウスで91%、イヌで52%の絶対的バイオアベイラビリティを示す。

【0027】

式Iの薬物のin-vitro血漿タンパク質結合は、0.05~50 μg/mLの濃度範囲にわたって、濃度に非依存的であり、マウスでは87.2~89.1%；ラットでは87.6~89.2%；ウサギでは88.3~92.0%；イヌでは97.3~97.9.6%；サルでは97.0~97.6；およびヒトでは96.3~96.6%であった。

【0028】

式Iの薬物は、マウス、イヌまたはヒト肝ミクロソーム酵素によって代謝されないようである。式Iの薬物は、主要なヒト肝臓シトクロムP450アイソザイム(CYP1A2、2C9、2C19、2D6および3A4)を阻害しなかった。式Iの薬物は、シトクロムP450肝酵素の代謝阻害に起因する薬物-薬物相互作用の責任を有さないようである。

【0029】

ラット(3、10、30、100mg/kg/日)およびカニクイザル(3、10、100、1000mg/kg/日)において4週間反復投薬した後、ラットでは主細胞および壁細胞の変性によって、カニクイザルでは表面上皮の壊死および胃底腺の萎縮および浮腫および底部の粘膜固有層(lamina propria)での炎症性浸潤によって、胃粘膜の変化が特徴付けられた。これらの変化は、ラットにおいて投薬中止すると解消されたが、高用量のサルでは完全には解消されなか

った。

【0030】

ラットおよびカニクイザルにおいて、投与群あたり1または2匹のラットおよび全投与群中の1匹以上のサルにおいて、大腿、下腿または多裂筋において筋肉の変性／壞死が観察された。また、CKおよびアルドラーゼレベルの増加も観察された。サルにおいて、モノマレイン酸塩として式Iの薬物の最初の用量を投与する前にCKおよびアルドラーゼレベルの増加が存在することは、式Iを投与される前でさえサルの多くが骨格筋の変化を有していたことを示唆した。回復研究においてコントロールのサルに骨格筋損傷が存在することは、この研究で報告されるすべての損傷が式Iの薬物の投与に関連していたわけではないことを示唆する。

10

【0031】

モノマレイン酸塩である式Iの薬物(10、30、100、300 mg/kg/日)を4週間投与した後のイヌでは、腎臓の皮質において微視的变化が認められ、最も著しくは、近位尿細管の上皮細胞再生および間質性亜急性炎症が認められた。回復期の終了時点で、大多数の高用量動物(100、300 mg/kg/日)において腎尿細管上皮の再生が持続した。しかし、投薬期間中に記録されたすべての他の腎損傷は回復期の終了までに解消していた。任意の用量の式Iの薬物を投与されたイヌにおいて筋肉損傷は観察されなかった。モノマレイン酸塩として投与された式Iの薬物は用量依存的様式でhERG電流を抑制し、 IC_{50} は約 1.4×10^{-6} mol/Lであった。式Iのモノマレイン酸塩は、単離されたモルモット乳頭筋の活動電位に対して影響を有さなかった。意識のあるイヌにおいて300 mg/kgの用量までは心血管または呼吸器系の影響は観察されなかった。カニクイザルでは、100および1000 mg/kgでQT間隔の延長が報告されたが、この効果は、動物順化から生じる心拍数の減少に関連するものであり、薬物に関するものではないようである。

20

【0032】

特定の実施形態では、本発明は、血小板減少症を治療する方法であって、約1mg～約100 mgの量の1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸または製薬的に許容されるその塩の一日一回量を経口投与して、約5.7 ng/ml～約475 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})を達成することを含む方法に関する。一日一回量の投与によって、約130 ng·hr/ml～約10864 ng·hr/mlの平均AUC_{0-Last}；約18～約24時間の平均 $t_{1/2}$ ；および約4.7～約6.2の、最大血漿中濃度に達する平均時間(T_{max})が達成される。

30

【0033】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩、の1mgの一日一回量を、その必要があるヒト患者に投与すると、約5.7 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})；約130 ng·hr/mlの平均AUC_{0-Last}；および約6.1の、最大血漿中濃度に達する平均時間(T_{max})が達成される。

【0034】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩、の3mgの一日一回量を、その必要があるヒト患者に投与すると、約14 ng/ml～約17 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})および約235 ng·hr/ml～約400 ng·hr/mlの平均AUC_{0-Last}；および約5.5の、最大血漿中濃度に達する平均時間(T_{max})が達成される。

40

【0035】

特定の実施形態では、約14日間の期間にわたって3mgの一回量を投与すると、約25 ng/mlの平均最大血漿中濃度(C_{max})；約659 ng·hr/mlの平均AUC_{0-Last}；および約6.0からの、最大血漿中濃度に達する平均時間(T_{max})が達成される。

【0036】

50

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩、の10mgの一日一回量を、その必要があるヒト患者に投与すると、約53 ng/ml ~ 約69 ng/ml (± 20 %) の平均最大血漿中濃度 (C_{max}) ; 約840 ng · hr/ml ~ 約1645 ng · hr/ml の平均AUC_{0-Last} ; および約4.8 ~ 約6.0の、最大血漿中濃度に達する平均時間 (T_{max}) が達成される。

【 0 0 3 7 】

特定の実施形態では、約14日間の期間にわたって一回の10mg用量を投与すると、約94 ng/ml の平均最大血漿中濃度 (C_{max}) ; 約2364 ng · hr/ml の平均AUC_{0-Last} ; および約4.4の、最大血漿中濃度に達する平均時間 (T_{max}) が達成される。 10

【 0 0 3 8 】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩、の20mgの一日一回量を、その必要があるヒト患者に投与すると、約121 ng/ml ~ 約168 ng/ml の平均最大血漿中濃度 (C_{max}) ; 約1956 ng · hr/ml ~ 約3597 ng · hr/ml の平均AUC_{0-Last} ; および約5.2の、最大血漿中濃度に達する平均時間 (T_{max}) が達成される。

【 0 0 3 9 】

特定の実施形態では、約14日間の期間にわたって20mgの一回量を投与すると、約204 ng /ml の平均最大血漿中濃度 (C_{max}) ; 約3610 ng · hr/ml の平均AUC_{0-Last} ; および約5.5の、最大血漿中濃度に達する平均時間 (T_{max}) が達成される。 20

【 0 0 4 0 】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩、の50mgの一日一回量を、その必要があるヒト患者に投与すると、約311 ng/ml の平均最大血漿中濃度 (C_{max}) ; 約6879 ng · hr/ml の平均AUC_{0-Last} ; および約4.8の、最大血漿中濃度に達する平均時間 (T_{max}) が達成される。

【 0 0 4 1 】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩、の75mgの一日一回量を、その必要があるヒト患者に投与すると、約473 ng/ml からの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) ; 約10824 ng · hr/ml の平均AUC_{0-Last} ; および約6.0の、最大血漿中濃度に達する平均時間 (T_{max}) が達成される。 30

【 0 0 4 2 】

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩、の100mgの一日量を、その必要があるヒト患者に投与すると、約388 ng/ml の平均最大血漿中濃度 (C_{max}) ; 約10863 ng · hr/ml の平均AUC_{0-Last} ; および約6.2の最大血漿中濃度に達する平均時間 (T_{max}) が達成される。 40

【 0 0 4 3 】

約1mg ~ 約100mgの1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩の一回量を、その必要があるヒト患者に投与すると、約18 ~ 約24時間の平均 t_{1/2} が達成される。

【 0 0 4 4 】

特定の実施形態では、本発明は、治療有効量の1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸、または製薬的に許容されるその塩；および少なくとも1種の製薬的に許容される賦形剤を含む血小板減少症を治療するための経口剤形であって、該治療有効量は約1mg ~ 約100mgの範囲の一回量であり、該一回量は、その必 50

要があるヒト患者において、ベースラインからの、少なくとも約25%の血小板数の増加をもたらす前記経口剤形を提供する。

【0045】

本発明の剤形は、その必要があるヒト患者に投与されると：i) 約5.7 ng/ml～約475 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) ; ii) 約130 ng·hr/ml～約10864 ng·hr/mlの平均AUC_{0-1ast}；およびiii) 約18～約24時間の平均t_{1/2}を達成する。

【0046】

特定の実施形態では、本発明は、製薬的に許容される賦形剤、およびヒトの血小板レベルを増加させるために有効な量の式Iの薬物または製薬的に許容されるその塩を含む経口医薬剤形であって、ヒト被験体への一回量の投与後に、剤形中に含まれる各1 mgの薬物に対して約3 ng/ml～約8 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす剤形に関する。 10

【0047】

特定の実施形態では、該製剤は、3 mgの薬物を含み、かつヒト被験体への一回量の投与後に、約9 ng/ml～約24 ng/mlまたは約13 ng/ml～約19 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。

【0048】

特定の実施形態では、該製剤は、10 mgの薬物を含み、かつヒト被験体への一回量の投与後に、約30 ng/ml～約80 ng/mlまたは約50 ng/ml～約75 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。

【0049】

特定の実施形態では、該製剤は、20 mgの薬物を含み、かつヒト被験体への一回量の投与後に、約60.0 ng/ml～約160.0 ng/mlまたは約130 ng/ml～約155 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。 20

【0050】

特定の実施形態では、該製剤は、50 mgの薬物を含み、ヒト被験体への一回量の投与後に、約150.0 ng/ml～約400 ng/mlまたは約250 ng/ml～約350 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。

【0051】

特定の実施形態では、該製剤は、75 mgの薬物を含み、ヒト被験体への一回量の投与後に、約225 ng/ml～約600 ng/mlまたは約400 ng/ml～約500 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。 30

【0052】

特定の実施形態では、該製剤は、100 mgの薬物を含み、ヒト被験体への一回量の投与後に、約300 ng/ml～約800 ng/mlまたは約325 ng/ml～約425 ng/mlの平均最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。

【0053】

特定の実施形態では、本発明は、製薬的に許容される賦形剤、およびヒトの血小板レベルを増加させるために有効な量の式Iの薬物または製薬的に許容されるその塩を含む経口医薬剤形であって、ヒト被験体への一回量の投与後に、剤形中に含まれる各1 mgの薬物に対して約50 ng·hr/ml～約250 ng·hr/mlの平均AUC₀₋₂₄をもたらす剤形に関する。 40

【0054】

特定の実施形態では、該製剤は、3 mgの薬物を含み、ヒト被験体への一回量の投与後に、約150 ng·hr/ml～約750 ng·hr/mlまたは約400 ng·hr/ml～約550 ng·hr/mlの平均AUC₀₋₂₄をもたらす。

【0055】

特定の実施形態では、該製剤は、10 mgの薬物を含み、ヒト被験体への一回量の投与後に、約500 ng·hr/ml～約2500 ng·hr/mlまたは約1500 ng·hr/ml～約2400 ng·hr/mlの平均AUC₀₋₂₄をもたらす。

【0056】

特定の実施形態では、該製剤は、20 mgの薬物を含み、ヒト被験体への一回量の投与後

10

20

30

40

50

に、約1000 ng・hr/ml～約5000 ng・hr/mlまたは約3500 ng・hr/ml～約4500 ng・hr/mlの平均AUC₀₋₂₄をもたらす。

【0057】

特定の実施形態では、該製剤は、50 mgの薬物を含み、ヒト被験体への一回量の投与後に、約2500 ng・hr/ml～約12500 ng・hr/mlまたは約8000 ng・hr/ml～約10000 ng・hr/mlの平均AUC₀₋₂₄をもたらす。

【0058】

特定の実施形態では、該製剤は、75 mgの薬物を含み、ヒト被験体への一回量の投与後に、約3750 ng・hr/ml～約18750 ng・hr/mlまたは約300 ng・hr/ml～約635 ng・hr/mlの平均AUC₀₋₂₄をもたらす。

10

【0059】

特定の実施形態では、該製剤は、100 mgの薬物を含み、ヒト被験体への一回量の投与後に、約5000 ng・hr/ml～約25000または約11000 ng・hr/ml～約14000 ng・hr/mlの平均AUC₀₋₂₄をもたらす。

【0060】

特定の実施形態では、本発明は、製薬的に許容される賦形剤、およびヒトの血小板レベルを増加させるために有効な量の式Iの薬物または製薬的に許容されるその塩を含む経口医薬剤形であって、ヒト被験体への一回量の投与後に、約10時間～約25時間、約12時間～約18時間または約14時間～約16時間の排出半減期(T_{1/2})をもたらす剤形に関する。

20

【0061】

特定の実施形態では、本発明は、本明細書中に開示される製剤および方法であって、ベースラインからの血小板数の平均変化が、少なくとも約25%、少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約100%もしくは少なくとも約150%；または約25%～約200%もしくは約75%～約150%増加する、製剤および方法に関する。特定の実施形態では、該血小板数のベースラインからの増加は50%を超える。

【0062】

本発明では、式Iの薬物は、遊離塩基、製薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、多形体、代謝産物、誘導体または前記のものの任意の組み合わせの形態であってよい。

【0063】

製薬的に許容される塩には、非限定的に、鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、等；有機酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等；無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等との塩；有機塩基、例えばメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等との塩；およびアンモニウム塩等が含まれる。

30

【0064】

特定の実施形態では、式Iの薬物はモノマレイン酸塩の形態である。

【0065】

製剤

式Iの薬物は、即時放出経口剤形中の製薬的に許容される賦形剤とともに経口剤形中に含ませることができる。本発明の即時放出剤形には、非限定的に、錠剤、軟または硬ゼラチンカプセル剤、液剤または懸濁剤が含まれる。

40

【0066】

本発明の医薬組成物および剤形は、好ましくは、1種以上の製薬的に許容される賦形剤を含有する。そのような賦形剤には、非限定的に、担体、希釈剤、充填剤、潤滑剤および流動促進剤が含まれる。

【0067】

医薬組成物および剤形での使用に好適な担体、希釈剤および充填剤には、非限定的に、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、三塩基性硫酸カルシウム(

50

tribasic calcium sulfate)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、セルロース、セルロース(例えば微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、および酢酸セルロース)、デキストラート(dextrates)、デキストリン、デキストロース(グルコース)、フルクトース、ラクチトール(lactitol)、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マチトール(matitol)、バクガデキストリン、マルトース、ソルビトール、デンプン(例えばアルファ化デンプン)、ショ糖、糖、およびキシリトールが含まれる。

【0068】

本発明の医薬組成物および剤形中で使用できる潤滑剤には、非限定的に、寒天、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸エチル、エチルラウリアート(ethyl laurate)、グリセリン、パルミチン酸ステアリン酸グリセリン、硬化(hydrogenated)植物油(例えばトウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油、ダイズ油、およびヒマワリ油)、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ポロキサマー、グリコール(例えばポリエチレングリコール)、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムステアリル(sodium stearyl)、ソルビトール、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛、およびその混合物が含まれる。

10

【0069】

流動促進剤には、例えば、凝固エアロゾルの合成シリカコロイド状(colloidal)二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、発熱性二酸化ケイ素産物(例えばCabot Co. of Boston, Mass.によって販売されているCAB-O-SIL)、デンプン、シロイド(syloid)シリカゲル(例えばAEROSIL 200(W.R. Grace Co. of Baltimore, Md.製))、タルク、第三リン酸カルシウム、およびその混合物が含まれる。使用の際には、潤滑剤は、その組み込み対象の医薬組成物または剤形の約1重量パーセント未満の量で典型的に使用される。

20

【0070】

水性環境に晒されると崩壊する錠剤を得るために、本発明の組成物中で崩壊剤を使用する。過剰量の崩壊剤を含有する錠剤は保存中に崩壊する可能性があり、過少量の崩壊剤を含有する錠剤は、所望の割合で、または所望の条件下で、崩壊しない可能性がある。ゆえに、活性成分の放出を不都合に変化させるような過剰でも過少でもない、十分な量の崩壊剤を使用して、本発明の組成物を形成すべきであろう。崩壊剤の使用量は製剤のタイプに基づいて変動し、当業者にはその量が容易に識別可能である。本発明の医薬組成物および剤形で使用できる崩壊剤には、非限定的に、寒天-寒天、アルギン(例えばアルギン酸)、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース(carboxymethylcellulose)、セルロース(例えばヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、およびケイ化微結晶性セルロース)、粘土、コロイド二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(magnesium aluminium silicate)、メチルセルロース、ポラクリリン(polacrilin)カリウム、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン(例えばアルファ化デンプン、ジャガイモデンプン、およびタビオカデンプン)、およびその混合物が含まれる。

30

【0071】

医薬組成物および剤形には、湿潤剤、乳化剤、およびpH緩衝剤を含ませることもできる。

40

【0072】

使用してよい他の好適な充填剤、結合剤、崩壊剤(disintegrates)、潤滑剤および追加の賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2nd Edition, Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2.sup.nd Edition, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 1979; およびRemington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000に記載されている。

50

【0073】

投与に好適な本発明の医薬組成物は個別の剤形、例えばカプセル剤（例えばジェルキヤップ剤）、カプレット剤、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、分散剤、および坐剤として提供することができ、各剤形は、粉末として、または水性もしくは非水性液体、水中油エマルジョン、または油中水乳濁液中の顆粒、溶液、または懸濁液中で、あらかじめ決められた量の活性成分を含有する。

【0074】

本発明の剤形は製薬の任意の方法によって製造することができるが、すべての方法には、活性成分を、1種以上の必要な成分を構成する賦形剤と一緒にするステップが含まれる。一般に、該組成物は、活性成分と液体賦形剤もしくは微粉化された固体賦形剤または両者を一様に混合し、次いで必要であれば、産物を所望の体裁に成形することによって製造する。所望であれば、標準水性または非水性技術によって錠剤をコーティングすることができる。

10

【0075】

本発明の医薬組成物は、当技術分野において一般に公知の標準的技術および製造プロセスを使用して、例えば成分の乾式混合によって、製造することができる。例えば、活性物質、1種以上の充填剤、1種以上のオプションの賦形剤（例えば結合剤および／または崩壊剤、ならびに他の追加のオプションの賦形剤）と一緒に混合する。混合前の混合物の成分、または混合物そのものを、メッシュスクリーン、例えば400～700 μmメッシュスクリーンに通してよい。次いで潤滑剤（スクリーンされていてもよい）を混合物に加え、均一混合物が得られるまで混合を継続する。次いで混合物を圧縮して錠剤にする。あるいは、湿式造粒技術を用いることができる。例えば、活性物質および賦形剤（群）を、例えば造粒機を使用して、一緒に混合し、少量の精製水を用いて粉末混合物を造粒する。顆粒を乾燥し、ミルに通す。残りの崩壊剤および潤滑剤を製粉済み顆粒に加え、混合後、得られた均一混合物を圧縮して錠剤にする。当技術分野において周知の原理にしたがって、乾式混合および湿式造粒技術の改変（成分を加える順序および錠剤への圧縮前のそのスクリーニングおよび混合が含まれる）を行ってもよいことは理解されよう。

20

【0076】

次いで錠剤コーティングを、例えばスプレーコーティングによって、塗布してよい。水ベースのフィルムコーティング製剤を伴う。該コーティングは、例えば、ラクトース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、二酸化チタンおよび酸化第二鉄を含んでよい。

30

【0077】

特定の実施形態では、式Iの薬物を液体経口剤形、例えばエリキシル剤、乳剤、シロップ剤、液剤または懸濁剤中に含有させる。最初に、液体剤形に組み入れる前に任意の製薬的に許容される溶媒を利用して式Iの薬物を溶解する。本発明での使用に好適な溶媒には、非限定的に、アルコール、グリセリン、プロピレングリコール、水（精製水または滅菌水）等が含まれる。

【0078】

本発明の液体剤形は、液体剤形での使用に好適な任意の製薬的に許容される賦形剤を含有してもよい。例えば、本発明の液体剤形は、場合により、1種以上の酸化防止剤、必要であれば、味覚修飾物質、香料または香味物質、甘味料、流動促進剤、懸濁化剤、固化防止剤、乳化剤、緩衝剤、および保存剤を含有する。

40

【0079】

好適な懸濁化剤には、非限定的に、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびカルシウム、微結晶性セルロース、キサンタンガム、カラゲナンおよびその任意の組み合わせおよび混合物が含まれる。

【0080】

好適な甘味料は、この目的に関して当技術分野において公知の任意の好都合な物質（群）であってよく、任意の適合する甘味料群、例えば天然甘味料、例えばショ糖、フルクトース、グルコース、デキストロース、キシリトール、ソルビトール、またはマニトール（

50

manitol)、ならびに人工甘味料、例えばアスパルテーム、サッカリン、アセスルファムKおよびスクロロース(sucrolose)から選択してよい。

【0081】

好適な香料および香味物質には、非限定的に、合成香油 (flavor oils) および香味芳香族化合物および/または天然油、植物の葉、花、果実、等由来の抽出物およびその組み合わせが含まれる。好適な油には、例えば、シナモン油、冬緑油、ペパーミント油、チョウジ油、ベイ油、アニス油、ユーカリ油、タイム油、ニオイヒバ油、ニクズク油、セージ油、クヘントウ油、およびケイ皮油が含まれる。追加の好適な香味物質には、例えば、バニラ、かんきつ油(例えばレモン、オレンジ、ブドウ、ライム、グレープフルーツ)、クエン酸、メントール、グリシン、オレンジ粉末、クリーム、チョコレート、モカ、ミドリハッカ、およびコラが含まれる。好適な香味エッセンスには、例えば、リンゴ、アンズ、バナナ、サクランボ、モモ、セイヨウナシ、パイナップル、プラム、キイチゴ、イチゴ、カンゾウ香料、オレンジバニラ香料、クレームドミント(creme de mint)、サクランボバニラ香料、ベリーミックス香料、パッションフルーツ香料、ミカン香料、風船ガム香料、トロピカルパンチ香料、ブドウの汁化合物、ブドウ香料、人工ブドウ香料、ブドウ風船ガム香料、およびトウツティフルッティ香料、およびその任意の組み合わせまたは混合物が含まれる。

10

【0082】

好適な固化防止剤、例えば懸濁化剤、には、非限定的に、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、第三リン酸カルシウムおよびその任意の組み合わせまたは混合物が含まれる。当業者は、固化防止剤の好適な量の選択方法を理解している。例えば、懸濁剤を製造する場合、固化防止剤の量は、通常の輸送および保存条件下で、堅くて、再懸濁が(穏やかな物理的攪拌を越えて)困難なケーキが形成しないような量であるが、ゲル化を引き起こさない量であるべきであろう。

20

【0083】

本発明での使用に好適な保存剤には、非限定的に、パラベン、ベンジルアルコール、安息香酸ナトリウム、フェノール、塩化ベンザルコニウム、チメロサール、クロロブタノール、安息香酸、亜硫酸水素ナトリウム、プロピオン酸ナトリウムおよびその任意の組み合わせまたは混合物が含まれる。本発明の液体剤形の他のオプションの賦形剤と同様に、任意の具体的剤形で使用される保存剤の量が、大部分において、使用する保存剤それ自体、剤形のpH、および液体剤形を構成する他の成分の関数であることを当業者は認識している。

30

【0084】

本発明での使用に好適な緩衝剤には、非限定的に、リン酸一水素ナトリウム(無水)、リン酸二水素ナトリウム、およびその任意の組み合わせおよび混合物が含まれる。

【0085】

本発明での使用に好適な追加の賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Edition 2003に見出せる。該文献の開示内容は参照によりここに組み入れられる。

【0086】

特定の実施形態では、本発明の液体剤形は、あらかじめ製造されているビヒクリ、例えば非限定的に、Ora-Plus(登録商標)、Ora-Blend(登録商標)；Ora-Blend(登録商標)SF；Suspendol-STM；Ora-Sweet(登録商標)；Ora-Sweet(登録商標)SF(すべてPaddock Laboratories, Inc.製)等を使用して製造してよい。

40

【0087】

前述の賦形剤に加えて、液体剤形の製造のための代表的な賦形剤およびプロセスは当技術分野において公知である。例えば、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 1985, Ansel, H. C., Lea and Febiger, Philadelphia, Pa.; Remington's Pharmaceutical Sciences, 1995, Mack Publ. Co., Easton, Pa.を参照のこと。該文献は参照によりその全体がここに組み入れられる。

【0088】

50

好ましい実施形態の詳細な説明実施例

以下の実施例は本発明の種々の態様を説明する。それらは、全くいかなる様式においても特許請求の範囲を限定するものと解釈されることはない。

【実施例1】

【0089】

実施例1単回投与研究

健常なボランティアにおいて1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-カルボン酸(式I)の用量の安全性、薬物動態、および薬理学を決定するための単一施設試験の無作為化した二重盲検の用量増加研究を実施した。式Iの薬物の開始用量は1 mg(遊離塩基で表す)であった。それに続く用量コホートは、3、10、20、50、75および100 mgを投与された。モノマレイン酸塩の形態の製剤原料をOra-Plus(登録商標)(精製水、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、クエン酸、リン酸ナトリウム、シメチコン、ソルビン酸カリウムおよびメチルパラベン)に懸濁した。Ora-Plus(登録商標)はPaddock Laboratories, Inc. (Minneapolis, MN) 製の市販の経口懸濁用ビヒクリルである。Ora-Plus(登録商標)は1:1懸濁液となるように精製水USPで希釈した後、経口投与用の調製として製剤原料粉末を懸濁した。投与前に30 mLのOra-Plus(登録商標) / 水ビヒクリルを各ボトルに加え、振とうした後、3、10、50および75mgの各用量コホートについて被験体に摂取させた。その後、追加の30 mLのビヒクリルを、洗浄溶液としてボトルに加え、振とうした後、被験体に摂取させた。20mgおよび100mg用量コホートでは、60 mLのOra-Plus(登録商標) / 水ビヒクリルを、適切な用量の薬物を含有する2つの別々のボトルに加え(各ボトルに30 mL)、振とうした後、被験体に摂取させた。その後、追加の60 mLのビヒクリルを、洗浄溶液として各ボトルに30 mLずつ加え、振とうした後、被験体に摂取させた。

【0090】

最少で9人の被験体(男性および女性の健康なボランティア)が各コホートに参加した。各コホート内の有効群には、男性および女性ボランティアが含まれた。コホートあたり3人の被験体がプラセボを投与された。各連続用量コホートは、先の群が治験薬物の投与を受けた10日後にすぐに処置した。7日目から得られるすべての安全性および薬理学的パラメータが調査者および治験依頼者(Investigator and Sponsor)によって再検討されるまで、後続の群における用量の増加を実施しなかった。各被験体には一回量の式Iのみを投与した。いずれのコホート拡大においても同一被験体での用量増加および以前に処置された被験体の処置は許容しなかった。その血小板数が正常レベル(ベースラインの±20%と定義される)に回復するまで、すべての被験体を追跡した。

【0091】

PD制限用量に到達した場合、または用量制限毒性(DLT)が観察された用量で、用量増加を停止した。薬理学的制限(pharmacodynamic limit)(PD制限)は、有効処置被験体6人中5人の血小板数がベースライン値と比べて50%増加した用量と定義される。観察されたPD制限の用量レベルで9人の被験体(プラセボ3および有効6)の追加のコホートの実験を行うことによって、薬理学的制限用量(到達すれば)を反復して実施した。

【0092】

厳密な安全性モニタリングのために治験薬物投与後の最初の4時間、一定(30分)間隔で各被験体を観察した。薬物動態学的サンプリングを行った。血小板数および他の血液学的パラメータの薬理学的評価を治験薬物投与(1日目)から投薬7日後まで実施した。安全性評価のための外来患者の追跡調査をすべての被験体に関して処置14日後まで行い、追加の追跡調査が必要な被験体では、より長期間行った。反復PD用量コホートまたは100mg用量コホートでは、血小板数および他の血液学的パラメータの評価を1日目~14日目まで毎日実施し、その後28日目まで一日おきに実施した。75mgの用量でPD用量制限に到達しない

10

20

30

40

50

場合は、PD制限用量に関する概説した血小板数評価を100mg用量コホートに対して実施した。

【0093】

結果

実施例1から算出された予備的に得られた平均薬物動態値を以下の表1に示す。

【表1】

表1
単回投与の薬物動態(PK)

用量 (mg)	AUC (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)
1	161	5.15	18.9
3	477	16.0	17.5
10	2108	63.6	18.0
20	4018	146	12.9
50	9185	294	14.8
75	12567	446	15.3
100	10499	365	15.8

10

20

30

40

50

【0094】

実施例1から算出された最終的な平均薬物動態パラメータを以下の表2に示す。

【表2】

表2
単回投与の薬物動態(PK)

用量 (mg)	AUC _{0-last} (ng · hr/mL)	AUC _{0-inf.} (ng*hr/mL)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)
1	130.16	183.19	5.67	21.49
3	400.51	534.36	17.05	23.57
10	1645.15	2378.25	69.08	21.77
20	3597.72	4439.89	168.75	18.90
50	6879.32	8477.58	311.50	19.00
75	10824.65	13457.17	473.67	18.81
100	10863.54	11077.45	388.00	18.00

【0095】

実施例1から得られた、ベースラインに対するパーセントとして測定される、血小板濃度の変化を図1に示す。

【0096】

実施例1から得られたベースライン血小板数からの平均最大変化を図2に示す。

【0097】

薬物動態は線形性であり、一貫して良好な吸収が見られ、2~4時間のタイムラグがあつた。薬物の血清排出半減期は、用量に非依存的であり、約18~24時間であると見積もられた。

【0098】

CmaxおよびAUCは75mg用量まで比例的に増加した。100mgの単回投与後に、薬物曝露の増加が予測よりわずかに低いことが明らかであったが、それは離れた値を示した1人の被験体における低い曝露のせいである可能性が高かった。

【0099】

薬物動態学的 / 薬理学的分析では、血小板数に対する、非常に顕著な用量および濃度関連効果が示された。観察された血小板数の増加の程度が投与された薬物の用量と対応しており、10mg以上の薬物の単回投与後に血小板数が統計学的に有意に増加したことが明らかであった。薬物の単回投与 (10mg ~ 100mg) 後3 ~ 5日という早期に血小板数の変化が明らかであったが、血小板数の最大実測変化は約6 ~ 10日までに観察された。100mg用量でFDA指定PD制限 (5人の被験体が血小板数の50%増加を示す) に達した。

【0100】

薬物および血小板数の変化について用量-濃度-応答関連性が示された。薬物濃度および曝露が増加すると、ベースラインに対する血小板数の線形増加が生じた。

10

【0101】

薬物は耐容性良好であり、100mgの用量まで、顕著な薬物に関連する臨床または実験室有害事象を示さなかった。

【実施例2】

【0102】

複数回投与研究

健康な男性および女性ボランティアにおいて、二重盲検の、プラセボ対照を用いる用量増加研究を実施した。各用量コホートは、連続した14日間、1日1回、経口懸濁剤としてプラセボ処置または有効処置を受けた。上記実施例1に記載のように治験薬物の用量を調製し、投与した。この複数回投与研究において投与される用量は、実施例1で投与される用量の安全性および耐容性評価に基づくものであった。この研究での用量レベルは、常に、用量安全性および耐容性が実施例1で実証されている二番目の最大用量レベルよりも低い、少なくとも1用量のレベルのままであった。

20

【0103】

実施例1の結果に基づいて、開始用量は3 mgとした。実施例1で得られた安全性および耐容性の結果に基づいて、用量を、連続14日間で1日あたり10、20、50および100 mgに増加させるように計画した。先のコホートが14日間の処置および21日目の安全性追跡調査訪問を完了するまで、後続の用量コホートを処置しなかった。50mgから100mgへの用量増加は実施されなかった。すべての被験体がPD制限血小板数 (500,000mm³以上) に達したことによって、20mgコホートの参加後に研究が中断されたからである。

30

【0104】

結果

実施例1から算出された平均薬物動態値を以下の表3に示す。

【表3】

表3

パラメータ	研究日	3mg	10mg	20mg*
C _{max} (ng/mL)	1	14.8 (23.5%)	53.2 (27.6)	121.4 (37%)
T _{max} (hr) ^a	1	6 (3-6)	6 (6-6)	6 (3-6)
AUC _{0-last} (ng · hr/mL)	1	235.4 (21.4%)	840.8 (25.7%)	1956.7 (37.8%)
C _{max,ss} (ng/mL)	14	25.6 (13.7%)	94.1 (15.8%)	204.8 (44.7%)
T _{max,ss} (hr) ^a	14	6 (3-12)	4.5 (2.5-6)	6 (3-6)
AUC _{0-last} (ng · hr/mL)	14	659.4 (19.4%)	2364.7 (18.5%)	3610.0 (51.7%)
AUC _{0-inf.} (ng · hr/mL)	14	804.3 (24.5%)	2868.0 (21.6%)	7148.1 (76.9%)
T _{1/2} (hr)	14	18.2 (21.6%)	18.1 (10.8%)	20.8 (34.5%)

40

*定常状態での20mgについてシミュレーションデータを使用した。

a. 中央値 (範囲)

【0105】

実施例2から得られた血小板濃度の変化を図2に示す。

50

【0106】

薬物は耐容性良好であり、10～14日間、1日20mgの用量まで、薬物に関連する顕著な臨床または実験室有害事象は伴わなかった。

【0107】

C_{max}およびAUCは、一回および反復投与後の用量に対して比例的に増加した。

【0108】

薬物のt_{1/2}は用量に非依存的であり、約18～21時間であると見積もられた。

【0109】

反復投与後の薬物の蓄積は実施例1の単回投与データから予測することができる。

【0110】

薬物動態学的 / 薬理学的 (Pharmacodynamic) 分析では、血小板数に対する、非常に顕著な用量および濃度関連効果が示された。血小板数の増加の程度は、投与される薬物の用量とともに増加した。10mgおよび20mgの反復投与後に、血小板数が統計学的に有意に増加することが明らかであった。薬物の投与後3～5日という早期に血小板数の変化が明らかであり、血小板数増加の最大変化は処置の用量、濃度、および持続期間に依存的であった。10mgコホートにおいて、元のPD制限 (5人の被験体が50%を超える血小板数の増加を示す) に達した。FDAは、10mgコホート後のすべての安全性データを検討し、20mgコホートへの増加を承認した。改訂されたPD制限は5人の被験体が500,000超の血小板を示すものであった。改訂されたPD制限は、20mgコホートにおいて10～11日目までに6人の被験体全てで生じた。

10

20

【0111】

薬物および血小板数の変化について用量-濃度-応答関連性が示された。薬物濃度および曝露の増加に伴い、試験された3mg～20mg用量範囲内でベースラインを超える血小板数の線形増加が生じた。

【実施例3】

【0112】

食事効果研究

摂食および絶食条件下で経口懸濁剤または錠剤として健康な男性および女性ボランティアに投与された式1の薬物の10mg経口用量の薬物動態、相対的バイオアベイラビリティ、および安全性を評価するために、オープンラベルで、無作為化した、三元配置のクロスオーバー研究を行った。

30

【0113】

18人の被験体が研究に参加した。

【0114】

予備的な薬物動態パラメータの概略を以下の表4に示す。

【表4】

表4

40

剤形	C _{max}	T _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf.}	T _{1/2}
懸濁剤 絶食	57.575	8.25	1833.63	1952.983	21.206
錠剤 絶食	39.68	6.8	1226.767	1308.567	20.804
錠剤 摂食	45.106	7.176	1346.311	1451.851	21.277

【0115】

この錠剤のバイオアベイラビリティは約67%であった。摂食および絶食錠剤処置に関する薬物動態の差異は約10%であり、錠剤に関して食事効果は存在しないようであった。図3は、10mg経口懸濁剤 (絶食)、および10mg錠剤 (摂食および絶食) の平均濃度プロファイルを示す。

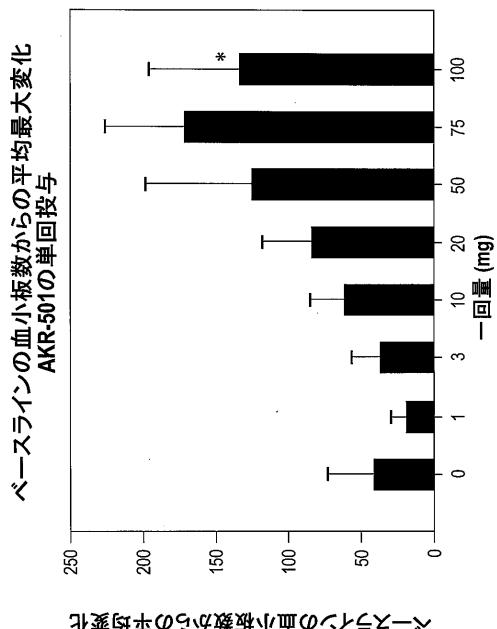
【0116】

以上の明細書では、特定の典型的な実施形態およびその実施例に関して本発明を説明している。しかし、特許請求の範囲に記載される本発明の広い思想および範囲から逸脱する

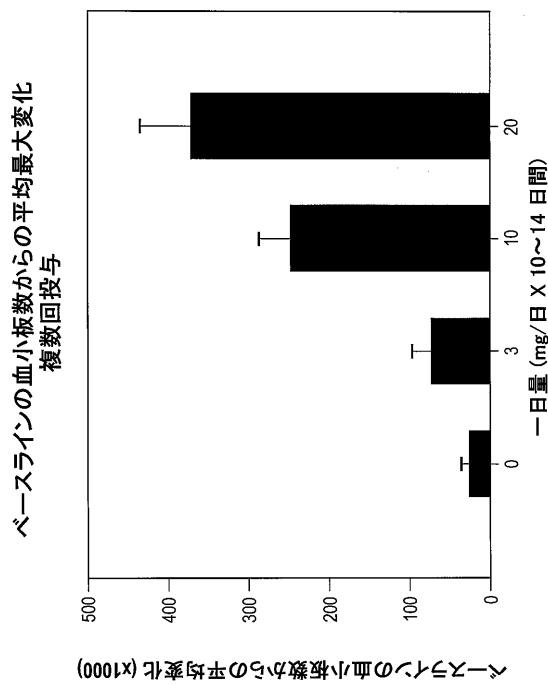
50

ことなく、それに種々の改変および変更を施せることが明らかである。したがって、本明細書および図面は、限定的な意味ではなく説明的なものとみなされるものとする。

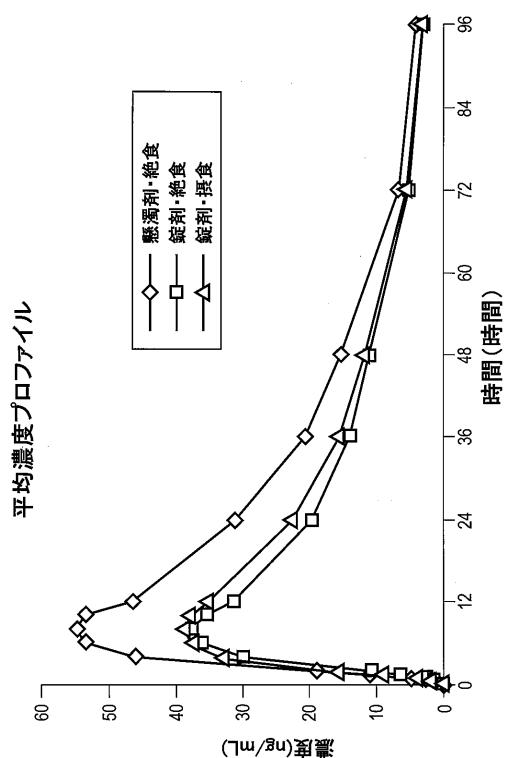
【図1】



【図2】



【図3】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US07/17860																							
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/496(2006.01),31/4545(2006.01)</p> <p>USPC: 514/254.02,318,253 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																									
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/254.02, 318</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>																									
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 2005/0153977 A1 (SUGASAWA et al) 14 July 2005 (14.07.2005), see entire documents.</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2004/0077697 A1 (KOSHIO et al) 22 April 2004 (22.04.2004), see entire documents.</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2004/029049 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 08 April 2004 (08.04.2004), see entire documents.</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2005/0153977 A1 (SUGASAWA et al) 14 July 2005 (14.07.2005), see entire documents.	1-25	Y	US 2004/0077697 A1 (KOSHIO et al) 22 April 2004 (22.04.2004), see entire documents.	1-25	Y	WO 2004/029049 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 08 April 2004 (08.04.2004), see entire documents.	1-25											
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																							
Y	US 2005/0153977 A1 (SUGASAWA et al) 14 July 2005 (14.07.2005), see entire documents.	1-25																							
Y	US 2004/0077697 A1 (KOSHIO et al) 22 April 2004 (22.04.2004), see entire documents.	1-25																							
Y	WO 2004/029049 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 08 April 2004 (08.04.2004), see entire documents.	1-25																							
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Special categories of cited documents:</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>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)</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Special categories of cited documents:			"A"	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 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		
Special categories of cited documents:																									
"A"	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 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 19 August 2008 (19.08.2008)		Date of mailing of the international search report 08 SEP 2008																							
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer <i>Brian-Yong S. Kwon</i> Brian-Yong S. Kwon Telephone No. 703-308-1235																							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/17860

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: Renumbered claims 26-30 (original claims 25-29) because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

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 P 7/04 (2006.01) A 6 1 P 7/04

(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,MT,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 デジタルダン, ロバート, イー.

アメリカ合衆国 07401 ニュージャージー州, アレンデール, スカイラー ロード 326

(72) 発明者 ルースク, ルドルフ

アメリカ合衆国 07924 ニュージャージー州, バーナーズビル, ロイド ロード 28

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA22 AA37 AA53 BB01 CC14

4C086 AA01 AA02 BC82 GA06 GA10 MA01 MA04 MA17 MA23 MA27
MA35 MA52 NA14 ZA53