

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7583728号

(P7583728)

(45)発行日 令和6年11月14日(2024.11.14)

(24)登録日 令和6年11月6日(2024.11.6)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48

請求項の数 21 (全28頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-547550(P2021-547550)

(86)(22)出願日 令和1年10月25日(2019.10.25)

(65)公表番号 特表2022-512041(P2022-512041
A)

(43)公表日 令和4年2月1日(2022.2.1)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/058033

(87)国際公開番号 WO2020/086947

(87)国際公開日 令和2年4月30日(2020.4.30)

審査請求日 令和3年8月14日(2021.8.14)

審判番号 不服2022-19967(P2022-19967/J
1)

審判請求日 令和4年12月9日(2022.12.9)

(31)優先権主張番号 62/750,491

(32)優先日 平成30年10月25日(2018.10.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 521176525

シンドーム ファーマ、インク。
アメリカ合衆国、4 5 2 2 7 オハイオ
州、シンシナティ、5 3 7 5 メドパース
ウェイ

(74)代理人 100104411

弁理士 矢口 太郎

(72)発明者 パテル、ピユシュ

アメリカ合衆国、1 9 0 6 0 ペンシル
バニア州、ガーネット バリー、3 1 3 0
ラヘッド レーン

(72)発明者 ビアース、キャサリン

アメリカ合衆国、4 5 2 4 2 オハイオ
州、モントゴメリー、7 7 8 1 キャン
パス レーン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 重水素化ドンペリドンを含む製剤

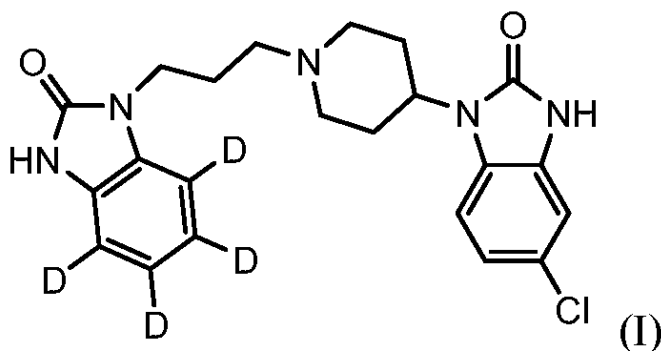
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

医薬製剤であって、

(i) 前記製剤の重量に基づいて、約1～約20% (w/w) の式(I) の重水素化 d
4-ドンペリドン：

【化1】



10

、またはその薬学的に許容される塩、前記製剤の重量に基づいて、約2～約20% (w/w) のステアリン酸グリセル、前記製剤の重量に基づいて、約70～約90% (w/w) の中鎖トリグリセリド、前記製剤の重量に基づいて、約0.01～約0.5% (w/w)

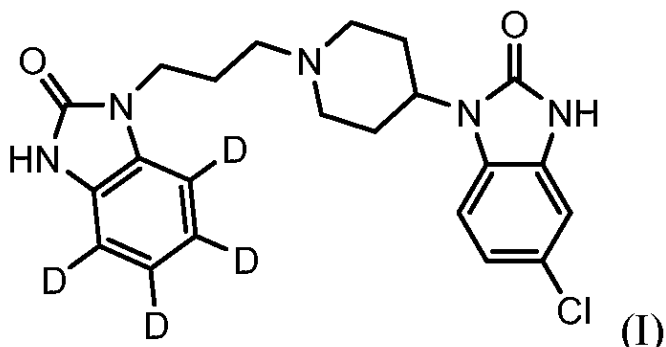
20

) のブチル化ヒドロキシアニソール、および前記製剤の重量に基づいて、約 0.01 ～ 約 0.5 % (w/w) のブチル化ヒドロキシトルエン、

または

(ii) 前記製剤の重量に基づいて、約 1 ～ 約 20 % (w/w) の式 (I) の重水素化 d₄-ドンペリドン：

【化 2】



10

、またはその薬学的に許容される塩、前記製剤の重量に基づいて、約 3 ～ 約 15 % (w/w) のステアロイルポリオキシシルグリセリド、前記製剤の重量に基づいて、約 5 ～ 約 40 % (w/w) の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマー、前記製剤の重量に基づいて、約 40 ～ 約 80 % (w/w) の中鎖トリグリセリド、前記製剤の重量に基づいて、約 0.01 ～ 約 0.5 % (w/w) のブチル化ヒドロキシアニソール、および前記製剤の重量に基づいて、約 0.01 ～ 約 0.5 % (w/w) のブチル化ヒドロキシトルエン、を含む、医薬製剤。

20

【請求項 2】

請求項 1 の (i) に記載の医薬製剤において、前記ステアリン酸グリセリルが、パルミトステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、またはそれらの組み合わせである、医薬製剤。

【請求項 3】

請求項 1 の (i) または請求項 2 に記載の医薬製剤において、前記製剤の重量に基づいて、約 5 ～ 約 15 % (w/w) の前記ステアリン酸グリセリルを含む、医薬製剤。

30

【請求項 4】

請求項 1 の (i)、請求項 2 または 3 のいずれかに記載の医薬製剤において、前記製剤の重量に基づいて、約 80 ～ 約 85 % (w/w) の前記中鎖トリグリセリドを含む、医薬製剤。

【請求項 5】

請求項 1 の (i)、請求項 2 ～ 4 のいずれかに記載の医薬製剤において、前記ステアリン酸グリセリルが Precirol (登録商標) ATO 5 である、医薬製剤。

【請求項 6】

請求項 1 の (ii) に記載の医薬製剤において、前記製剤の重量に基づいて、約 5 ～ 約 10 % (w/w) の前記ステアロイルポリオキシシルグリセリドを含む、医薬製剤。

40

【請求項 7】

請求項 1 の (ii)、または請求項 6 に記載の医薬製剤において、前記製剤の重量に基づいて、約 12 ～ 約 25 % (w/w) の前記非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーを含む、医薬製剤。

【請求項 8】

請求項 1 の (ii)、請求項 6 または 7 のいずれかに記載の医薬製剤において、前記製剤の重量に基づいて、約 50 ～ 約 68 % (w/w) の前記中鎖トリグリセリドを含む、医薬製剤。

【請求項 9】

50

請求項 1 の (i i) 、請求項 6 ～ 8 のいずれかに記載の医薬製剤において、前記ステアロイルポリオキシグリセリドが Gelucire (登録商標) 50 / 13 である、医薬製剤。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤であって、さらに抗酸化剤を含む、医薬製剤。

【請求項 11】

請求項 10 記載の医薬製剤において、前記抗酸化剤が、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、没食子酸プロピル、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、またはビタミン E である、医薬製剤。

10

【請求項 12】

請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤において、

(a) 前記製剤の重量に基づいて、約 0 . 1 % (w / w) のブチル化ヒドロキシアニソール、

(b) 前記製剤の重量に基づいて、約 0 . 0 5 % (w / w) のブチル化ヒドロキシトルエン、または

(c) 前記製剤の重量に基づいて、約 0 . 1 % (w / w) のブチル化ヒドロキシアニソールおよび前記製剤の重量に基づいて、0 . 0 5 % (w / w) のブチル化ヒドロキシトルエン、を含む、医薬製剤。

20

【請求項 13】

請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤において、前記製剤の重量に基づいて、約 5 ～ 約 12 % (w / w) の d₄-ドンペリドンを含む、医薬製剤。

【請求項 14】

請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤において、約 1 ～ 約 50 mg の d₄-ドンペリドンを含む、医薬製剤。

【請求項 15】

請求項 2 に記載の医薬製剤において、

前記製剤の重量に基づいて、約 10 % (w / w) の d₄-ドンペリドン

前記製剤の重量に基づいて、約 80 . 1 % (w / w) の中鎖トリグリセリド、

前記製剤の重量に基づいて、約 9 . 75 % (w / w) のジステアリン酸グリセリル、

前記製剤の重量に基づいて、約 0 . 10 % (w / w) のブチル化ヒドロキシアニソール、および

30

前記製剤の重量に基づいて、約 0 . 05 % (w / w) のブチル化ヒドロキシトルエン、を含む、医薬製剤。

【請求項 16】

請求項 2 に記載の医薬製剤において、

前記製剤の重量に基づいて、約 5 % (w / w) の d₄-ドンペリドン

前記製剤の重量に基づいて、約 85 . 1 % (w / w) の中鎖トリグリセリド、

前記製剤の重量に基づいて、約 9 . 75 % (w / w) のジステアリン酸グリセリル、

前記製剤の重量に基づいて、約 0 . 10 % (w / w) のブチル化ヒドロキシアニソール、および

40

前記製剤の重量に基づいて、約 0 . 05 % (w / w) のブチル化ヒドロキシトルエン、を含む、医薬製剤。

【請求項 17】

患者における胃不全麻痺、胃不全麻痺とは別の吐き気、胃不全麻痺とは別の嘔吐、胃不全麻痺に伴う吐き気、胃不全麻痺に伴う嘔吐、胃食道逆流症、授乳不全、またはそれらの組み合わせである障害の治療に使用するための、請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 18】

請求項 17 記載の医薬製剤において、前記製剤が、錠剤、カプセル、ソフトジェル、懸

50

濁液、液体、またはそれらの組み合わせの形態である、医薬製剤。

【請求項 19】

請求項 17 または 18 に記載の医薬製剤において、前記障害が胃不全麻痺である、医薬製剤。

【請求項 20】

請求項 17 または 18 に記載の医薬製剤において、前記障害が胃食道逆流症である、医薬製剤。

【請求項 21】

請求項 17 または 18 に記載の医薬製剤において、前記障害が授乳不全である、医薬製剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2018年10月25日に出願された米国仮特許出願第62／750,491号の優先権を主張するものであり、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、d₄-ドンペリドン (d₄-domperidone) を含む医薬製剤に関するものである。

【背景技術】

【0003】

胃不全は、胃の運動が機能しない、または正常に機能しない状態で、胃が空にならず、消化を妨げる。胃不全麻痺の治療には、胃の筋肉を刺激するためにメトクロプラミド、エリスロマイシン、またはシサプリドなどの薬が必要である。メトクロプラミドは運動障害の発生や他の薬剤との相互作用などの重篤な副作用があり、エリスロマイシンは患者の薬物耐性が高まると効果がなくなる可能性があり、シサプリドは使用方法が限られる。

20

【0004】

胃不全麻痺の治療には、プロクロルペラジン、チエチルペラジン、ジフェンヒドラミン、またはオンダンセトロンなどの吐き気や嘔吐を抑える薬が投与されることもある。また、胃不全麻痺の症状を外科的に治療することも可能であり、例えば、空腸切開チューブ、胃排出チューブ、または栄養チューブなどを設置することができる。

30

【0005】

重水素化型および非重水素化型のドンペリドンは、血液脳関門を容易に通過しない効果的なドパミン拮抗薬であり、胃不全麻痺の治療に使用される可能性がある。安全で効果的なドンペリドンの製剤が求められる。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

（先行技術文献）

（特許文献）

（特許文献1） 米国特許出願公開第2017／298046号明細書

（特許文献2） 米国特許出願公開第2005／220825号明細書

40

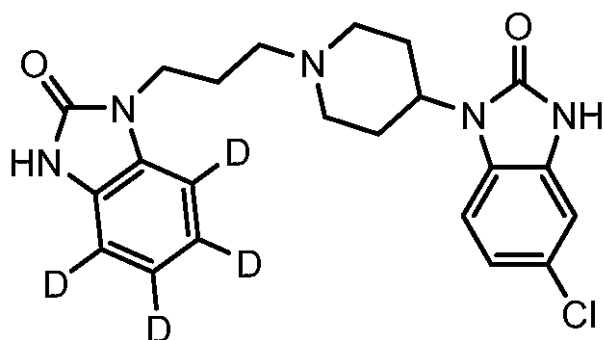
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（I）のd₄-ドンペリドン：

【化 1】



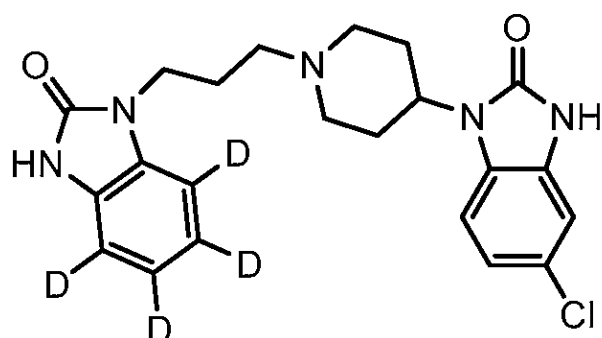
10

(I) またはその薬学的に許容される塩；ステアリン酸グリセリル、および中鎖トリグリセリドを含む医薬製剤を提供する。。

【0007】

他の実施形態では、本開示は、式 (I) の d_4 -ドンペリドン：

【化 2】



20

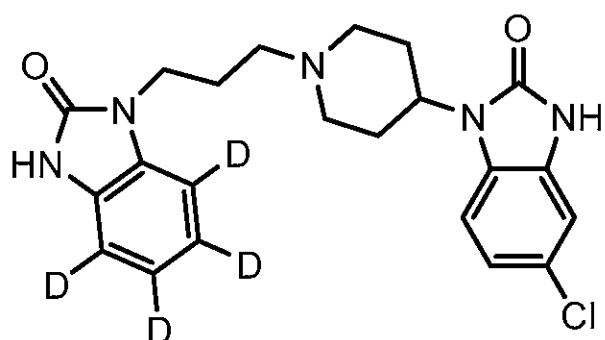
(I) またはその薬学的に許容される塩；ステアロイルポリオキシルグリセリド、非イオン性ポリ（エチレンオキシド）ポリマー、および中鎖トリグリセリドを含む医薬製剤を提供する。

30

【0008】

さらなる実施形態では、本開示は、式 (I) の d_4 -ドンペリドン：

【化 3】



40

(I) またはその薬学的に許容される塩；非イオン性のポリ（エチレンオキシド）ポリマー、およびポリエチレングリコールを含む医薬製剤を提供する。

【0009】

さらに他の実施形態では、本開示は、患者において、胃不全麻痺、胃不全麻痺とは別の吐き気、胃不全麻痺とは別の嘔吐、胃不全麻痺に伴う吐き気、胃不全麻痺に伴う嘔吐、胃

50

食道逆流症、授乳不全、またはそれらの組み合わせである障害を治療する方法であって、本明細書に記載の製剤を患者に投与する工程を含む方法を提供する。いくつかの態様では、障害は胃不全麻痺である。他の態様では、障害は胃食道逆流症である。さらなる態様では、障害は授乳不足である。

【0010】

本発明の他の側面および実施形態は、以下の発明の詳細な説明から容易に明らかになるだろう。

【図面の簡単な説明】

【0011】

本出願は、添付の図面と併せて読むことでさらに理解される。主題を説明する目的で、図面には主題の例示的な実施形態が示されるが、現在開示される主題は、開示される特定の組成物、方法、装置、およびシステムに限定されない。加えて、図面は必ずしも縮尺通りに描かれているわけではない。

【0012】

【図1】図1は、製剤A～Fを投与した結果のd₄-ドンペリドンの血漿中濃度を示す折れ線グラフである。

【図2】図2は、図1の拡大図である。

【図3】図3は、実施例3に記載した1mg/kgのイヌの後の、ドンペリドンまたはd₄-ドンペリドンの平均濃度を示す折れ線グラフである。

【図4】図4は、ドンペリドンおよびd₄-ドンペリドンのC_{max}およびAUCを棒グラフ形式でさらに示す、図3の延長線上にある図である。

【図5】図5は、実施例4に記載のイヌに製剤A、B、またはFを投与した後のd₄-ドンペリドンの血漿レベルを比較した折れ線グラフである。

【図6】図6は、ドンペリドンおよびd₄-ドンペリドンをイヌに1mg/kgの用量で投与した時の薬物動態プロファイルを示す折れ線グラフである。

【図7】図7は、d₄-ドンペリドンのプラセボと、ドンペリドンの5mgおよび10mgのサンプルの充填配合のフローチャートである。

【図8】図8は、d₄-ドンペリドンとドンペリドンを含む懸濁液製剤のC_{max}とAUCを示す折れ線グラフである。

【図9】図9は、実施例3のd₄-ドンペリドン試料の補正後のQT_c-絶対値を示す折れ線グラフである。

【図10】図10は、実施例3の非重水素化ドンペリドン試料の補正QT_c値-絶対値を示す折れ線グラフである。

【図11】図11は、実施例3のd₄-ドンペリドンおよび非重水素化ドンペリドン試料のC_{max}の担体からの変化率を示す棒グラフである。

【図12】図12は、実施例3のd₄-ドンペリドンおよび非重水素化ドンペリドン試料の、投与量に対する担体からのC_{max}変化率を示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本開示では、単数形の「a」、「an」、「the」は、複数形の参照を含み、特定の数値への参照は、文脈が明確に他を示さない限り、少なくともその特定の数値を含む。したがって、例えば、「材料」への言及は、当業者等に知られるそのような材料およびその等価物のうちの少なくとも1つへの言及である。

【0014】

ある値が「約」という記述を用いて近似値として表現される場合、その特定の値が別の実施形態を形成することが理解されるだろう。一般に、「約」という用語の使用は、開示された主題によって得ようとする所望の特性に応じて変化し得る近似値を示し、その機能に基づいて使用される特定の文脈において解釈されるべきである。当業者であれば、これを日常的に解釈することができるだろう。いくつかのケースでは、特定の値に使用される有効数字の数は、「約」という言葉の範囲を決定する1つの非限定的な方法かもしれない

10

20

30

40

50

。他のケースでは、一連の値に使用されるグラデーションを使用して、各値の「約」という言葉に利用できる意図された範囲を決定しても良い。存在する場合、すべての範囲は包括的で組み合わせ可能である。すなわち、範囲で示された値への言及は、その範囲内のすべての値を含む。

【0015】

リストが提示される場合、特に明記されていない限り、そのリストの個々の要素およびそのリストのすべての組み合わせは、個別の実施形態として解釈されることが理解されるべきである。例えば、「A、B、またはC」として提示された実施形態のリストは、「A」、「B」、「C」、「AまたはB」、「AまたはC」、「BまたはC」、または「A、B、またはC」という実施形態を含むものと解釈される。

【0016】

本明細書では、明確にするために個別の実施形態の文脈で説明している本発明の特定の特徴は、単一の実施形態で組み合わせ提供することもできることを理解されたい。すなわち、明らかに互換性がない、または除外されない限り、個々の実施形態は、他の実施形態（複数可）と組み合わせ可能であるとみなされ、そのような組み合わせは、別の実施形態であるとみなされる。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で説明される本発明の様々な特徴は、別個に、または任意のサブコンビネーションで提供することもできる。さらに、特許請求の範囲は、任意の要素を除外するように起草することができることに留意されたい。このように、本明細書は、請求項の要素の記載に関連して「単一に」、「のみ」などの排他的な用語を使用すること、または「否定的な」限定を使用することの先行根拠となることを意図する。最後に、ある実施形態が一連の工程の一部またはより一般的な構造の一部として記述されることがあるが、各前記工程はそれ自体が独立した実施形態であると考えられることも可能である。

【0017】

「被験者」および「患者」という用語は、互換的に使用され、典型的には哺乳類を指す。いくつかの実施形態では、患者または被験者は、ヒトである。他の実施形態では、患者または被験者は、獣医または農場の動物、家畜またはペット、または臨床研究を行うために使用される動物である。

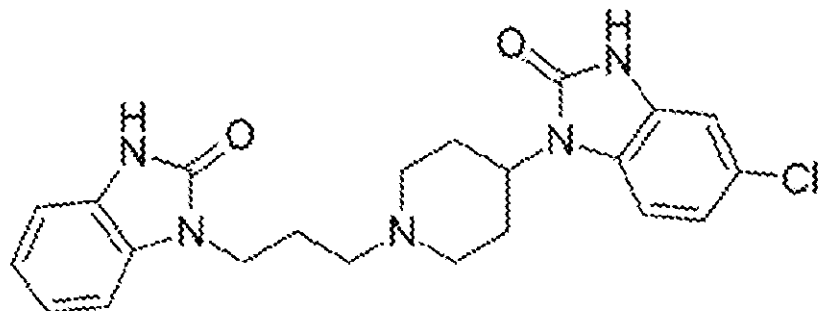
【0018】

「治療」またはそのバリエーションは、疾患または障害の少なくとも1つの物理的パラメータを排除または低減することを意味する。

【0019】

本明細書で言及されている「ドンペリドン (Domperidone)」とは、5-クロロ-1-(1-[3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンのことであり、以下の構造を有する：

【化4】

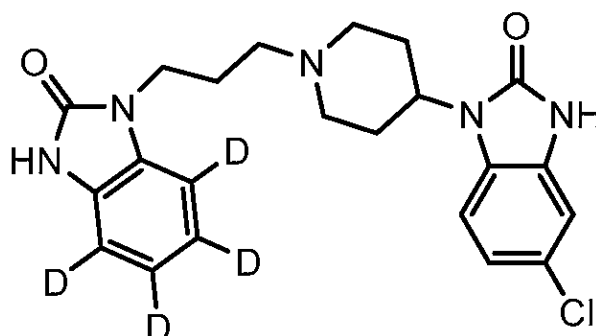


【0020】

本明細書で言及されている「D4-ドンペリドン (D4-domperidone)」

とは、1- {3- [4- (5-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] プロピル} -2, 3-ジヒドロ (4, 5, 6, 7-D4) -1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-オンのことであり、以下の構造を有する：

【化5】



10

【0021】

d₄-ドンペリドンには、薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、プロドラッグ形態、およびこれらの誘導体も含まれ、これらは、修飾または部分的に置換されたd₄-ドンペリドン化合物として広く定義され、その例としては、単原子の付加、反応性基の付加、官能基の付加、二量体または多量体の形成、抗体などの別の分子との結合などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0022】

「薬学的に許容される」とは、組成、処方、安定性、患者の受容性、生物学的利用能に関して、薬理学的／毒性学的には患者に許容可能であり、物理的／化学的には製造業の製薬化学者に許容可能な特性および／または物質を意味する。

【0023】

薬学的に許容される塩には、薬学的に許容される酸または塩基との塩が含まれ、例えば、無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、および硝酸などの無機酸や、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、またはp-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。薬学的に許容される塩基としては、アルカリ金属、例えばナトリウムまたはカリウム、およびアルカリ土類金属、例えばカルシウムまたはマグネシウム、水酸化物、および有機塩基、例えばアルキルアミン、アリールアルキルアミン、および複素環アミンが挙げられる。

30

【0024】

本明細書で使用される略語「D」は、重水素（重水素または²H）である水素の安定同位体を意味する。このような「D」の実施例は、重水素の自然発生的な分布を上回る量の重水素を含む。いくつかの実施形態では、Dは、約1%以上の重水素の濃縮度を有する。他の実施形態では、Dは、約5%以上の重水素濃縮度を有する。さらなる実施形態では、Dは、約10%以下の重水素濃縮度を有する。さらに他の実施形態では、Dは、約20%以下の重水素濃縮度を有する。さらに他の実施形態では、Dは、約30%以下の重水素濃縮度を有する。さらに他の実施形態では、Dは、約40%以下の重水素濃縮度を有する。さらに他の実施形態では、Dは、約50%以上の重水素濃縮度を有する。さらに他の実施形態では、Dは、約60%以上の重水素濃縮度を有する。他の実施形態では、Dは、約70%以下の重水素濃縮度を有する。さらなる実施形態では、Dは、約80%以下の重水素濃縮度を有する。さらに他の実施形態では、Dは、約90%以上の重水素濃縮度を有する。さらに他の実施形態では、Dは、約98%以上の重水素の濃縮度を有する。さらにさらなる実施形態では、Dは、約99%以上の重水素の濃縮度を有する。さらに別の実施形態

40

50

では、Dは重水素の少なくとも99%の重水素濃縮度を有する。

【0025】

今回、重水素化していないドンペリドン製剤が、死に至る可能性のある補正QT (QT_c) 延長を示すことが判明した。特定の理論にとらわれることなく、QT延長は、非重水素化ドンペリドン製剤で観察された比較的高いC_{max}と関連しているのではないかと推測される。

【0026】

本明細書に記載されるd₄-ドンペリドンを含む医薬製剤は、in vivoに投与されると、様々な予期せぬ効果を示す。いくつかの実施形態では、これらの医薬製剤は、ドンペリドンを含む製剤と比較して、C_{max}の低下をもたらす。他の実施形態では、これらの医薬製剤は、ドンペリドンを含む製剤と比較して、AUCの低下をもたらす。さらなる実施形態では、これらの医薬製剤は、C_{max}が低下し、AUCが同等になる。さらに、本明細書で開示するように、記載されたd₄-ドンペリドン製剤は、非重水素化ドンペリドンと比較して、はるかに高い生物学的利用能を有する。

【0027】

医薬製剤は、製剤の重量を基準にして、約1～約20% (w/w) のd₄-ドンペリドンを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約2～約19% (w/w)、約3～約18% (w/w)、約4～約17% (w/w)、約5～約16% (w/w)、約6～約15% (w/w)、約7～約15% (w/w)、約8～約14% (w/w)、約9～約13% (w/w)、約10～約12% (w/w)、約5～約15% (w/w)、約5～約14% (w/w)、約5～約13% (w/w)、約5～約12% (w/w)、約5～約11% (w/w)、約5～約10% (w/w)、約5～約9% (w/w)、約1～約15% (w/w)、または約1～約10% (w/w) のd₄-ドンペリドンを含む。他の実施形態では、医薬製剤は、約5～約12% (w/w) のd₄-ドンペリドンを含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、または約20% (w/w) のd₄-ドンペリドンを含む。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、約10% (w/w) のd₄-ドンペリドンを含む。

【0028】

また、医薬製剤中のd₄-ドンペリドンの量は、量によって表されても良い。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約1～約50mgのd₄-ドンペリドンを含む。他の実施形態では、医薬製剤は、約5～約45mg、約10～約40mg、約15～約35mg、約20～約30mg、約1～約45mg、約1～約40mg、約1～約35mg、約1～約30mg、約1～約25mg、約1～約20mg、約1～約15mg、約5～約50mg、約5～約40mg、約5～約35mg、約5～約30mg、約5～約25mg、約5～約20mg、約5～約15mg、約10～約50mg、約20～約50mg、約30～約50mg、または約40～約50mgのd₄-ドンペリドンが含まれます。さらなる実施形態では、医薬製剤は、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約31、約32、約33、約34、約35、約36、約37、約38、約39、約40、約41、約42、約43、約44、約45、約46、約47、約48、約49、または約50mgのd₄-ドンペリドンが含まれる。

【0029】

ステアリン酸グリセリルおよび中鎖トリグリセリドを含むD₄-ドンペリドン製剤

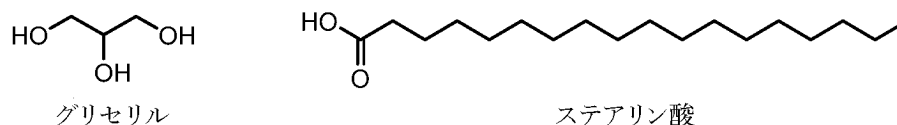
【0030】

いくつかの実施形態では、本開示は、d₄-ドンペリドンまたはその薬学的に許容される塩と、ステアリン酸グリセリルと、および中鎖トリグリセリドとを含む医薬製剤を提供する。

【0031】

1つの成分として、医薬製剤は、ステアリン酸グリセリルを含む。本明細書で使用される用語「ステアリン酸グリセリル」とは、以下に示すようなグリセリル成分とステアリン酸成分を有する化合物であり、これらの成分が結合して化学的に安定した分子を形成する。

【化6】



【0032】

いくつかの実施形態では、ステアリン酸グリセリルは、パルミトステアリン酸グリセリルである。他の実施形態では、ステアリン酸グリセリルは、グリセロールジステアレートである。さらなる実施形態では、ステアリン酸グリセリルは、ジステアリン酸グリセリルである。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、グリセリルステアレートの組み合わせを含んでも良い。したがって、医薬製剤は、1、2、3、4、またはそれ以上のグリセリルステアレートを含んでも良い。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、パルミトステアリン酸グリセリルおよびジステアリン酸グリセリルを含む。他の実施形態では、医薬製剤は、パルミトステアリン酸グリセリルおよびジステアリン酸グリセリルを含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は、グリセロールジステアレートおよびグリセリルジステアレートを含む。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、パルミトステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセロール、およびジステアリン酸グリセリルを含む。さらに他の実施形態では、ステアリン酸グリセリルは、Precirol（商標登録）ATO 5である。

【0033】

医薬製剤は、製剤の重量を基準にして、約2～約20%（w/w）のステアリン酸グリセリルを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約5～約15%（w/w）のステアリン酸グリセリルを含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は、約6～約14%（w/w）、約7～約13%（w/w）、約8～約12%（w/w）、約9～約11%（w/w）、または5～約15%（w/w）のステアリン酸グリセリルを含む。他の実施形態では、医薬製剤は、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、または約15%（w/w）のステアリン酸グリセリルを含む。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、約9%（w/w）のステアリン酸グリセリルを含む。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、約10%（w/w）のステアリン酸グリセリルを含む。

【0034】

本明細書で使用する「中鎖トリグリセリド」という用語は、脂肪酸部分が約6～約12個の炭素原子の脂肪酸尾部を有するトリグリセリドを指す。いくつかの実施形態では、脂肪酸部分は、6、7、8、9、10、11、または12個の炭素原子の脂肪酸尾部を有する。さらなる実施形態では、脂肪酸の脂肪酸尾部は同じである。他の実施形態では、脂肪酸の脂肪酸尾部は異なる。さらに他の実施形態では、脂肪酸は、6個の炭素原子の脂肪酸尾部を有し、すなわち、中鎖トリグリセリドはカプロン酸である。さらに他の実施形態では、脂肪酸は約8個の炭素原子の脂肪酸尾部を有し、すなわち、中鎖トリグリセリドはカプリル酸である。他の実施形態では、脂肪酸は、約10個の炭素原子の脂肪酸尾部を有し、すなわち、中鎖トリグリセリドはカプリン酸である。さらなる実施形態では、脂肪酸は、約12個の炭素原子の脂肪酸尾部を有し、すなわち、中鎖トリグリセリドはラウリン酸である。

【0035】

中鎖トリグリセリドは、製剤の重量に基づいて、約70～約90%（w/w）で医薬製剤中に存在する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約72～約88%（w/w）、約74～約86%（w/w）、約76～約84%（w/w）、約78～約82%（w/w）、約70～約85%（w/w）、約70～約80%（w/w）、約75～約90%（w/w）、約75～約85%（w/w）、約75～約80%（w/w）、約80～約90%

(w/w)、約80～約85% (w/w)、または約80～約90% (w/w) の中鎖トリグリセリドを含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は、約80～約85% (w/w) の中鎖トリグリセリドを含む。他の実施形態では、医薬製剤は、中鎖トリグリセリドの約70、約71、約72、約73、約74、約75、約76、約77、約78、約79、約80、約81、約82、約83、約84、約85、約86、約87、約88、約89、または約90% (w/w) を含む。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、中鎖トリグリセリドを約90% (w/w) 含む。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、中鎖トリグリセリドを約91% (w/w) 含む。

【0036】

いくつかの態様では、医薬製剤は、約1～約20% (w/w) のd₄-ードンペリドンまたはその医薬的に許容される塩、約2～約20% (w/w) のステアリン酸グリセリル、および約70～約90% (w/w) の中鎖トリグリセリドを含む。他の態様では、医薬製剤は、約5～約15% (w/w) のd₄-ードンペリドンまたはその医薬的に許容される塩、約5～約15% (w/w) のステアリン酸グリセリル、および約80～約85% (w/w) の中鎖トリグリセリドを含む。さらに、この医薬製剤は、約10% (w/w) のステアリン酸グリセリルと約90% (w/w) の中鎖トリグリセリドを含む。

【0037】

ステアロイルポリオキシシルグリセリド、非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマー、および中鎖トリグリセリドを含むD₄-ードンペリドン製剤

【0038】

本開示はまた、d₄-ードンペリドンまたはその薬学的に許容される塩、ステアロイルポリオキシシルグリセリド、非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマー、および中鎖トリグリセリドを含む医薬製剤を提供する。

【0039】

第一成分として、医薬製剤は、ステアロイルポリオキシシルグリセリドを含む。本明細書で使用される用語「ステアロイルポリオキシシルグリセリド」は、グリセロールエステルとポリエチレングリコールの混合物を指す。典型的には、ポリエチレングリコールは、約350～約1700の平均分子量(M_n)を有する。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは、約400～約1500、約500～約1400、約600～約1300、約700～約1200、約800～約1100、約400～約1300、約400～約1100、約400～約900、約400～約700、約500～約1500、約700～約1500、約900～約1500、約1100～約1500、または約1300～約1500のM_nを有する。他の実施形態では、ポリエチレングリコールは、約400、約450、約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、約1000、約1050、約1100、約1150、約1200、約1250、約1300、約1350、約1400、約1450、約1500、約1550、約1600、約1650、または約1700のM_nを有する。さらなる実施形態では、ポリエチレングリコールは、約1450～約1550のM_nを有する。さらに他の実施形態では、ポリエチレングリコールとグリセロールエステルの混合物は、Gelucire (商標登録) 製品 (Gattex社から入手可能)、例えばGelucire (商標登録) 44/14 (モノー、ジ-、トリグリセリド、PEG-32 (分子量約1450～約1550) 約42.5～約47.5℃の融解範囲または約25℃での臨界ミセル濃度(CMC) 72±53 g/mLを有するラウリン酸(C₁₂)のモノーおよびジエステル、Gelucire (商標登録) 50/13 (モノー、ジ-、トリグリセリド、PEG-32 (約1450～約1550のM_n) (パルミチン酸(C₁₆)とステアリン酸(C₁₈)のモノおよびジエステルを含み、融解範囲が約46～約51℃、親水性-親油性バランス(HLB)が約13、約25℃でのCMCが約100 mg/L) などがある。Gelucire (商標登録) 43/01 (脂肪酸(C₈₋₁₈)のモノー、ジ-およびトリグリセリドエステルを含み、融解範囲が約42～約46℃、および/またはHLBが約1を含み)、またはGelucire (商標登録) 48/16 (脂肪酸のPEG-3

10

20

30

40

50

2（分子量約1450～約1550）エステルを含み、融解範囲が約46～約50℃、HLBが約16、および／またはCMCが約25℃で153±31mg/Lを含む）。いくつかの実施形態では、ステアロイルポリオキシグリセリドは、グリセロールのモノエステル、ジエステル、およびトリエステルを含む。他の実施形態では、ステアロイルポリオキシグリセリドは、ポリエチレングリコールのモノエステルおよびジエステルを含む。さらなる実施形態では、ステアロイルポリオキシグリセリドは、（i）グリセロールのモノエステル、ジエステル、および／またはトリエステルと、（ii）ポリエチレングリコールのモノエステルおよび／またはジエステルとを含む。さらに他の実施形態では、ステアロイルポリオキシグリセリドは、ステアロイルポリオキシル-32グリセリド（32個の繰り返しオキシエチレン単位を含む）である。さらに他の実施形態では、ステアロイルポリオキシグリセリドは、Gelucire（商標登録）50/13である。

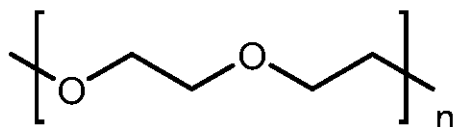
【0040】

医薬製剤は、製剤の重量に基づいて、約3～約15%（w/w）のステアロイルポリオキシグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ステアロイルポリオキシグリセリドを約4～約14%（w/w）、約5～約13%（w/w）、約6～約12%（w/w）、約7～約11%（w/w）、約8～約10%（w/w）、約5～約12%（w/w）、約5～約10%（w/w）、または約6～約8%（w/w）含む。他の実施形態では、医薬製剤は、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、または約15%（w/w）のステアロイルポリオキシグリセリドを含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は、約7%（w/w）のステアロイルポリオキシグリセリドを含む。

【0041】

医薬製剤はまた、非イオン性ポリ（エチレンオキシド）ポリマーを含む。本明細書で使用する用語「非イオン性ポリ（エチレンオキシド）」は、室温で液体である以下の構造を有するポリマーを意味する。

【化7】



いくつかの実施形態では、nは約2,000～約100,000である。他の実施形態では、nは、約2,000～約90,000、約2,000～約80,000、約2,000～約60,000、約2,000～約40,000、約2,000～約20,000、約2,000～約10,000、約2,000～約8,000、約2,000～約6,000、約2,000～約4,000、約4,000～約100,000、約8,000～約100,000、約10,000～約100,000、約20,000～約100,000、約40,000～約100,000、約60,000～約100,000、約80,000～約100,000、約4,000～約80,000、約6,000～約60,000、約8,000～約40,000、約10,000～約20,000である。さらなる実施形態では、nは、約2,000、約3,000、約4,000、約5,000、約6,000、約7,000、約8,000、約9,000、約10,000、約15,000、約20,000、約25,000、約30,000、約35,000、約40,000、約45,000、約50,000、約55,000、約60,000、約65,000、約70,000、約75,000、約80,000、約85,000、約90,000、約95,000、または約100,000である。

【0042】

いくつかの実施形態では、非イオン性ポリ（エチレンオキシド）ポリマーは、約400

、000～約8,000,000の分子量(M_w)を有する。他の実施形態では、非イオン性ポリ(エチレンオキシド)は、約500,000～約8,000,000、約600,000～約8,000,000、約700,000～約8,000,000、約800,000～約8,000,000、約900,000～約8,000,000、約1,000,000～約8,000,000、約2,000,000～約8,000,000、約3,000,000～約8,000,000、約4,000,000～約8,000,000、約5,000,000～約8,000,000、約6,000,000～約8,000,000の M_w を有する。さらなる実施形態では、非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーは、約500,000、約600,000、約700,000、約800,000、約900,000、約1,000,000、約2,000,000、約3,000,000、約4,000,000、約5,000,000、約6,000,000、約7,000,000、または約8,000,000の M_w を有する。さらに他の実施形態では、非イオン性ポリ(エチレンオキシド)は、約7,000,000の M_w を有する。さらに他の実施形態では、非イオン性ポリ(エチレンオキシド)は、ポリエチレンオキシド303である。さらに他の実施形態では、非イオン性性ポリ(エチレンオキシド)は、POLYOX(商標登録)WSR 303である。

【0043】

非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーは、製剤の重量に基づいて、約5～約40%(w/w)で医薬製剤中に存在する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約10～約35%(w/w)、約15～約30%(w/w)、約20～約25%(w/w)、約5～約35%(w/w)、約5～約30%(w/w)、約5～約25%(w/w)、約5～約20%(w/w)、約5～約15%(w/w)を含む。約5～約10%(w/w)、約10～約40%(w/w)、約10～約30%(w/w)、約10～約20%(w/w)、約10～約25%(w/w)、約5～約35%(w/w)、約5～約30%(w/w)、約5～約25%(w/w)、または約5～約20%(w/w)の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーが含まれる。他の実施形態では、医薬製剤は、約12～約25%(w/w)の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーを含む。他の実施形態では、医薬製剤は、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または40%(w/w)の非イオン性性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーを含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は、約19%(w/w)の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーを含む。

【0044】

医薬製剤は、上記で定義した中鎖トリグリセリドをさらに含む。いくつかの実施形態では、脂肪酸部分は、約6、7、8、9、10、11、または12個の炭素原子を有する脂肪族尾部を有する。さらなる実施形態では、中鎖トリグリセリドはカプロン酸である。他の実施形態では、中鎖トリグリセリドはカプリル酸である。さらに他の実施形態では、中鎖トリグリセリドはカプリン酸である。さらに他の実施形態では、中鎖トリグリセリドはラウリン酸である。

【0045】

中鎖トリグリセリドは、製剤の重量に基づいて、約40～約80%(w/w)で医薬製剤中に存在する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約45～約75%(w/w)、約50～約70%(w/w)、約55～約65%(w/w)、約50～約80%(w/w)、約60～約80%(w/w)、約70～約80%(w/w)、約40～約70%(w/w)、約40～約60%(w/w)、または約50～約70%(w/w)の中鎖トリグリセリドを含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は、約50～約68%(w/w)の中鎖トリグリセリドを含む。他の実施形態では、医薬製剤は、約40、約41、約42、約43、約44、約45、約46、約47、約48、約49、約50、約51、約52、約53、約54、約55、約56、約57、約58、約59、約60、約61、約62、約63、約64、約65、約66、約67、約68、約69、約70、約71、約72、約

73、約74、約75、約76、約77、約78、約79、または約80% (w/w) の中鎖トリグリセリドである。さらに別の実施形態では、医薬製剤は、中鎖トリグリセリドを約64% (w/w) 含む。

【0046】

いくつかの態様では、医薬製剤は、製剤の重量に基づいて、約1～約20% (w/w) のd₄-ドンペリドンまたはその医薬的に許容される塩、約3～約15% (w/w) のステアロイルポリオキシグリセリド、約5～約40% (w/w) の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマー、および約40～約80% (w/w) の中鎖トリグリセリドを含む。他の態様では、医薬製剤は、製剤の重量に基づき、d₄-ドンペリドンまたはその医薬的に許容される塩を約5～約10% (w/w)、ステアロイルポリオキシグリセリドを約5～約10% (w/w)、非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーを約12～約25% (w/w)、および中鎖トリグリセリドを約50～約68% (w/w) 含む。

【0047】

非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーおよびポリエチレングリコールを含むD₄-ドンペリドン製剤

【0048】

さらなる実施形態では、本開示は、d₄-ドンペリドンまたはその薬学的に許容される塩と、非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーと、ポリエチレングリコールとを含む医薬製剤を提供する。

【0049】

1つの成分として、医薬製剤は、上記で定義したような非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーを含む。いくつかの実施形態では、非イオン性ポリ(エチレンオキシド)は、ポリエチレンオキシド303である。さらなる実施形態では、非イオン性ポリ(エチレンオキシド)は、POLYOX (商標登録) WSR303である。

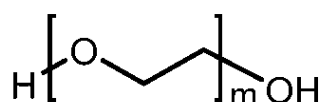
【0050】

非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーは、製剤の重量に基づいて、約5～約30% (w/w) で医薬製剤中に存在する。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約10～約30% (w/w)、約15～約30% (w/w)、約20～約25% (w/w)、約5～約30% (w/w)、約5～約25% (w/w) を含む。約5～約20% (w/w)、約5～約15% (w/w)、約5～約10% (w/w)、約10～約20% (w/w)、約10～約25% (w/w)、または約5～約20% (w/w) の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーを含む。他の実施形態では、医薬製剤は、約10～約20% (w/w) の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーを含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、または約30% (w/w) の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーを含む。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、約15% (w/w) の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーを含む。

【0051】

また、医薬製剤はポリエチレングリコールを含む。本明細書で使用される用語「ポリエチレングリコール」は、室温で液体である以下の構造を有する化学化合物を指し、mは約7～約20である。

【化8】



いくつかの実施形態では、mは、約7～約15、約7～約10、約8～約15、約8～約10、約9～約15、または約9～約13である。他の実施形態では、mは約8～約9で

ある。さらなる実施形態では、 m は、約7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または約20である。さらに他の実施形態では、 m は約8である。さらに他の実施形態では、 m は約9である。ポリエチレングリコールはまた、約300～約1,000の分子量(M_w)を有する。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは、約400～約900、約500～約800、約600～約700、約300～約900、約300～約800、約300～約700、約300～約600、約300～約500、約400～約1,000、約500～約1,000、約600～約1,000、約700～約1,000、約800～約1,000、または約900～約1,000の M_w を有する。さらなる実施形態では、ポリエチレングリコールは、約400、約450、約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、または約1,000の M_w を有する。さらに他の実施形態では、ポリエチレングリコールは、約400の M_w を有する。さらに他の実施形態では、ポリエチレングリコールはポリエチレングリコール400である。

【0052】

医薬製剤は、製剤の重量に基づいて、ポリエチレングリコールを約70～約90% (w/w) 含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ポリエチレングリコールの約70～約85% (w/w)、約70～約80% (w/w)、約70～約75% (w/w)、約75～約90% (w/w)、約80～約90% (w/w)、または約85～約90% (w/w) を含む。他の実施形態では、医薬製剤は、約70、約71、約72、約73、約74、約75、約76、約77、約78、約79、約80、約81、約82、約83、約84、約85、約86、約87、約88、約89、または約90% (w/w) のポリエチレングリコールを含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は、ポリエチレングリコールを約75% (w/w) 含む。

【0053】

いくつかの態様では、医薬製剤は、製剤の重量に基づいて、約1～約20% (w/w) の d_4 -ドンペリドンまたはその薬学的に許容される塩、約5～約30% (w/w) の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマー、および約70～約90% (w/w) のポリエチレングリコールを含む。他の態様では、医薬製剤は、製剤の重量に基づいて、約5～約10% (w/w) の d_4 -ドンペリドンまたはその薬学的に許容される塩、約10～約20% (w/w) の非イオン性ポリ(エチレンオキシド)ポリマーおよび約70～約80% (w/w) のポリエチレングリコールを含む。

【0054】

本明細書に記載の医薬製剤は、1つ以上の抗酸化剤を含むこともできる。いくつかの実施形態では、医薬製剤は1つの抗酸化剤を含む。他の実施形態では、医薬製剤は2つの抗酸化剤を含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は3つの抗酸化剤を含む。抗酸化剤は、当業者が選択することができる。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、没食子酸プロピル、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、またはビタミンEである。さらなる実施形態では、抗酸化剤はBHTである。さらに他の実施形態では、抗酸化剤はBHAおよびBHTである。

【0055】

医薬製剤中の抗酸化剤の総量は、製剤の総重量に対して、約0.01～約0.5% (w/w) である。いくつかの実施形態では、医薬製剤中の1つ以上の抗酸化剤の量は、約0.01～約0.4、約0.01～約0.3、約0.01～約0.2、約0.01～約0.1、約0.01～約0.05、約0.05～約0.4、約0.05～約0.3、約0.05～約0.2、約0.05～約0.1% (w/w) である。他の実施形態では、医薬製剤は、約0.01、約0.02、約0.03、約0.04、約0.05、約0.06、約0.07、約0.08、約0.09、約0.10、約0.11、約0.12、約0.13、約0.14、約0.15、約0.16、約0.17、約0.18、約0.19、約0.20、約0.21、約0.22、約0.23、約0.24、約0.25、約

0.26、約0.27、約0.28、約0.29、約0.30、約0.31、約0.32、約0.33、約0.34、約0.35、約0.36、約0.37、約0.38、約0.39、約0.40、約0.41、約0.42、約0.43、約0.44、約0.45、約0.46、約0.47、約0.48、約0.49、または約0.50% (w/w) である。さらなる実施形態では、医薬製剤は、約0.1% (w/w) の抗酸化剤を含む。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、約0.05% (w/w) の抗酸化剤を含む。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、約0.15% (w/w) の抗酸化剤を含む。他の実施形態では、医薬製剤は、約0.1% (w/w) のBHAを含む。さらなる実施形態では、医薬製剤は、約0.05% (w/w) のBHTを含む。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、約0.1% (w/w) のBHAおよび約0.05% (w/w) のBHTを含む。

10

【0056】

本明細書に記載のd4-ドンペリドン製剤は、胃不全麻痺、胃不全麻痺とは別の吐き気、胃不全麻痺とは別の嘔吐、胃不全麻痺に伴う吐き気、胃不全麻痺に伴う嘔吐、胃食道逆流症、授乳不全、化学療法に関連する吐き気および／または嘔吐、またはそれらの組み合わせである障害を治療する方法を含むが、これらに限定されない、様々な治療方法に有用である。本方法は、本明細書に記載の医薬製剤を患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、胃不全麻痺の治療に有用である。他の実施形態では、本方法は、胃不全麻痺とは別の吐き気の治療に有用である。さらなる実施形態では、本方法は、胃不全麻痺とは別に嘔吐を治療するのに有用である。さらに他の実施形態では、本方法は、胃不全麻痺に伴う吐き気を治療するのに有用である。さらに他の実施形態では、本方法は、胃不全麻痺に関連する嘔吐の治療に有用である。他の実施形態では、本方法は、胃食道逆流症の治療に有用である。さらなる実施形態では、本方法は、不十分な授乳の治療に有用である。さらに他の実施形態では、本方法は、化学療法に伴う吐き気および／または嘔吐の治療に有用である。

20

【0057】

本製剤は、非重水素化ドンペリドンの投与に適した任意の経路で投与することができる。いくつかの実施形態では、医薬製剤の投与は、経口、経皮、非経口、またはそれらの組み合わせである。さらなる実施形態では、投与は経口である。

【0058】

医薬製剤は、固体または液体の形態で投与するように製剤化することができる。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、錠剤、カプレット、カプセル、粉末、ソフトジェル、懸濁液もしくは液体、またはそれらの組み合わせの形態で製剤化される。他の実施形態では、医薬製剤は、錠剤の形態で製剤化される。さらなる実施形態では、医薬製剤は、カプレットの形態で製剤化される。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、カプセルの形態で製剤化される。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、粉末の形態で製剤化される。他の実施形態では、医薬製剤は、ソフトゲルの形態で製剤化される。さらなる実施形態では、医薬製剤は、懸濁液の形態で製剤化される。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、液体の形態で製剤化される。

30

【0059】

以下の実施例は、本開示内で説明される概念のいくつかを説明するために提供される。各実施例は、製剤、調製方法、および使用の具体的な個々の実施形態を提供すると考えられるが、いずれの実施例も、本明細書に記載されたより一般的な実施形態を制限するものとするべきではない。

40

【0060】

以下の実施例では、使用した数値（量、温度など）に関して正確性を確保するように努めたが、多少の実験誤差や偏差を考慮する必要がある。別段の指示がない限り、温度はC度である、 C_{max} = 最大血漿濃度、 t_{max} = 最大血漿濃度の時間、 MRT_{last} = 観察可能な最後の時点まで計算した平均滞留時間、 AUC_{last} = 観察可能な最後の時点まで計算した曲線下面積である。

【実施例1】

50

【0061】

実施例1：製剤の調製

表1の成分を組み合わせ、d₄-ドンペリドンを含む5つの製剤（A～E）を調製した。

【表1】

表1					
成分	製剤 (%)				
	A	B	C	D 錠剤	E
d ₄ -ドンペリドン	10.0	9.6	10.0	2.5	4.6
Precirol ATO 5	9.75	0	0	0	0
Gelucire 50/13	0	7.2	0	0	0
Cremophor RH40	0	0	0	0	13.9
PEO 303	0	19.4	15.0	20.0	0
PEG 400	0	0	75.0	0	6.9
Avicel PH 102	0	0	0	77.5	0
Compritol ATO 888	0	0	0	0	10.0
オレイン酸	0	0	0	0	64.6
MCT	80.25	63.8	0	0	0
充填/錠剤重量(mg)	100.0	104.0	100.0	400.0	217.0

【0062】

製剤A～CおよびEは液体または半固体として製剤化され、カプセルに充填され、製剤Dはシングルステーションカーブプレスを用いて圧縮され、錠剤となった。

【実施例2】

【0063】

実施例2：d₄-ドンペリドン製剤を用いたイヌのPK試験

本試験では、雄のビーグル犬を対象に、実施例1に示したd₄-ドンペリドンの各種カプセル剤または錠剤、および0.5%のMethocel（商標登録）セルロースエーテル、0.2%のポリソルベート80（Tween（商標登録）80）、0.72%の乳酸を配合して調製したドンペリドンの懸濁液製剤を経口投与し、ドンペリドンおよびd₄-ドンペリドンの経口曝露量を評価した。

【0064】

各d₄-ドンペリドン製剤は10mg／イヌ、ドンペリドン製剤は1mg／kgで経口投与（PO）した。投与後24時間まで血液を採取し、ドンペリドンまたはドンペリドン-d₄の血漿中濃度をLCMS／MSで測定した。薬物動態パラメータは、Phoenix WinNonlin（v8.0）ソフトウェアを用いて決定した。平均血漿濃度および薬物動態パラメータを表2にまとめた。

【表2】

表2						
測定	製剤					
	A	B	C	D	E	F
投与重量 (mg)	10	10	10	10	10	10
用量 (mg/kg)	0.8	0.9	0.9	0.8	0.9	1
C _{max} (ng/mL)	23.7	38.5	55.1	7.09	165	100
t _{max} (hr)	3	3	2	3	0.8	1
MRT _{last} (hr)	7.9	6.46	4.64	10.2	3.1	3.34
AUC _{last} (hr ng/mL)	332	415	359	130	641	475

【0065】

表2は、測定されたC_{max}、t_{max}、MRT_{last}、およびAUC_{last}を示し、

製剤 A C が C_{max} の有意な減少、製剤 F と比較して長い M R T および同等の A U C を示したことを示す。しかしながら、製剤 E は、製剤 F と比較して、はるかに高い C_{max} および A U C を示した。図 1 ～ 2 参照。

【実施例 3】

【0066】

実施例 3：d₄-ドンペリドンによる Q T_c 最小化を示すイヌの心血管試験

ビーグル犬を用いて、非重水素化ドンペリドンおよび d₄-ドンペリドンの潜在的な心血管系への影響を評価した。比較のために経口懸濁液を強制経口投与した。

【0067】

ある試験では、0.5%の Methocel（商標登録）（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、0.2%のポリソルベート 80（Tween（商標登録）80）、0.72%の乳酸を注射用滅菌水に溶解した製剤を用いて、非重水素化ドンペリドンが評価された。USP。d₄-ドンペリドン製剤は製剤 A、実施例 1 であった。非重水素化ドンペリドンについては、適切な量の担体と適切な量の非重水素化ドンペリドンを混合して製剤を調製し、0.2、1 および 4 mg/mL の公称濃度を達成したビーグル犬は、1、5 および 20 mg/kg の用量および担体対照を提供するために、強制経口投与により 5 mL/kg の容量で投薬した。表 3 を参照。各動物がすべての治療を受けるまで、投与の間に少なくとも 2 日間のウォッシュアウト期間を設けて、毎週 1 匹の動物／治療を投薬した。同じ 4 匹の動物が、ラテンスクエアデザインに従って治療を受けた。収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数および Lead II 心電図を連続的に記録した。測定は投与の 1.5 時間前に開始し、最後の動物の投与終了から 24 時間後にすべてのパラメータを継続的に記録した。

【表 3】

表 3			
治療数	投与経路	投与レベル (mg/kg)	雄の動物の数
1	強制経口投与	0	4
2	強制経口投与	1	4
3	強制経口投与	5	4
4	強制経口投与	20	4

【0068】

個々の動物の補正值（Q T_c V d W）を Van de Water 式で算出した。Van de Water 式で補正すると、非重水素化ドンペリドンを投与した場合、5 および 20 mg/kg の用量で Q T_c V d W はそれぞれ 23 および 21 msec まで増加した。

【0069】

表 4 は、重水素化ドンペリドンの各治療法について、適切な時間をマッチさせた対照からの変化（%および ms）を示す。

【表 4】

表 4: Q T _c 変化率				
治療	セグメント 1 (0-6 時間)	セグメント 2 (7-24 時間)	最大 % 変化/時間	効果の持続時間 (投与後時間)
1 mg/kg	+6% (13 ms)	+2% (4 ms)	6% (2 hours)	1 - 2
5 mg/kg	+11% (23 ms)	+7% (15 ms)	11% (2 hours)*	0.5 - 6
20 mg/kg	+10% (21 ms)	+7% (16 ms)	10% (2 hours)*	0.5 - 4
ms - ミリ秒				
* - 統計学的に重要な				

10

20

30

40

50

【0070】

重水素化ドンペリドンについては、雄イヌに単独で、担体（0 mg；カプセル）およびd₄-ドンペリドンを含むカプセルを20，110または385 mgの用量で経口投与した。毎週、1匹の動物／治療法を投与し、投与の間に少なくとも3日間の洗浄期間を設け、各動物がすべての治療法を受けるまで投与した。表5を参照。同じ5匹の動物が、治療の間に少なくとも3日間のウォッシュアウトを伴うラテンスクエアデザインに従って、すべての治療を受けた。体温、血圧、心拍数、および心電図（ECG）は、投与前の少なくとも2時間および投与後の少なくとも24時間、連続的にモニターした。

【表5】

表5			
治療数	投与経路	投与レベル	雄の動物の数
1	カプセル	0 mg	5
2	カプセル	20 mg	5
3	カプセル	110 mg	5
4	カプセル	385 mg	5

【0071】

試験の3日前、ストックコロニーの間（初回投与の10日前）に、体温と心血管のエンドポイントを少なくとも24時間連続してモニターした。これらのデータは1分間隔で収集した。QT_c間隔の算出には、最初の24時間のデータを用いた。体温、血圧、心拍数（血圧と心電図から算出）、および心電図は、投与前の少なくとも2時間から投与後の少なくとも24時間まで継続的にモニターした。データは1分間隔で収集・分析し、15分間隔で報告した。QT_c間隔は、Spence ("The heart rate corrected QT interval of conscious beagle dogs: a formula based on analysis of covariance", "Toxicol Sci", 1998; 45: 247-258) が記載した方法に基づいた手順で算出し、MiyazakiおよびTagawa ("Rate-correction technique for QT interval in long term telemetry ECG recording in beagle dogs", "Exp. Anim.", 2002; 51: 465-475) によって修正された。投与後8時間および24時間に頸静脈から血液を採取（約1 mL）し、曝露を確認した。

【0072】

110 mgおよび385 mgの投与後、時間に依存してQT_c間隔の増加が見られたが、その大きさは投与間で同程度であった。110 mg及び385 mg投与後の9～20時間の各時間間隔では、時間を一致させた担体投与と比較して最大13%（30 ms）の増加となり、統計的有意性を示した。表6は、各d₄-ドンペリドン投与群の、適切な時間にマッチした対照群からの変化（%およびms）を示す。

【表 6】

表 6: QT _c 変化率				
治療	セグメント 1 (0-6 hours)	セグメント 2 (7-24 hours)	最大 % 変化/ 時間	効果の持続時間 (投与後時間)
20 mg	+1% (3 ms)	+0% (1 ms)	4% (3.5 時間)	1.5-12
110 mg	+5% (12 ms)	+1% (2 ms)	10% (5 時間)*	0.5-12
385 mg	+8% (17 ms)	+6% (13 ms)	13% (6 時間)*	0.5-24+
ms – ミリ秒				
* – 統計学的に重要な				

10

【0073】

図9および図10は、異なる用量のd₄-ドンペリドンおよび非重水素化ドンペリドンがQT_c変化に及ぼす影響を示す。このグラフから、重水素化していない製剤の低用量では、重水素化した製剤の高用量と比較して、QT_c変化に対する影響が大きいことがわかる。このことは、最大血漿濃度におけるQT_c変化の影響を示す図11及び12にも表れる。

【実施例4】

【0074】

実施例4：d₄-ドンペリドンとドンペリドンの懸濁液製剤のPKパラメータの比較

イヌに異なる用量で投与したドンペリドンおよびd₄-ドンペリドンのC_{max}およびAUC値を比較した。非重水素化ドンペリドンのデータは、Heykantsの「On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man I. Plasma levels of domperidone in rats and dogs」に記載される方法で得られた。Age related absorption and passage through the blood brain barrier in rats」European J. of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 1981, 6 (1) : 27-36 (参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるように、イヌに異なる量のドンペリドンを含むカプセルを投与した。

20

30

【0075】

d₄-ドンペリドン懸濁液を調製し、0.5%のMethocel、0.1%のポリソルベート80および0.72%の乳酸を含有した。次に、このd₄-ドンペリドン懸濁液を、表7に示す異なる用量で、実施例2または3に記載のイヌに投与した。

【表7】

表 7				
用量 (mg/kg)	d ₄ -ドンペリドン 懸濁液	ドンペリドン 懸濁液	d ₄ -ドンペリドン 懸濁液	ドンペリドン 懸濁液
	C _{max}		AUC	
2.5	-	94	-	700
3	356	-	1440	-
10	1570	322	6760	2600
40	5610	975	34200	8900

40

【0076】

表7および図8に示したデータによると、d₄-ドンペリドンはドンペリドンに比べてC_{max} (4~5倍) およびAUC (2~4倍) が高いなど、生物学的利用能が著しく高いことがわかった。

【実施例5】

【0077】

50

実施例 5：C_{max}を鈍化させるイヌのPK試験

この試験では、実施例 1 の d₄-ドンペリドンの製剤 A および B を独立して含むカプセルと、0.5%のMethocel（商標登録）セルロースエーテル、0.2%のポリソルベート 80（Tween（商標登録）80）および0.72%の乳酸を組み合わせで調製したドンペリドンの懸濁液製剤を経口投与した後、雄のビーグル犬において、ドンペリドンおよび d₄-ドンペリドンの経口曝露を評価した。d₄-ドンペリドン製剤（A および B）の組成を表 8 に繰り返し示す。

【表 8】

表 8	
成分	量 (%)
製剤 A	
d ₄ -ドンペリドン	10.0
Precirol ATO 5	9.75
中鎖トリグリセリド	80.25
合計	100.0
製剤 B	
d ₄ -ドンペリドン	9.6
Gelucire 50/13	7.2
PEO 303	19.4
中鎖トリグリセリド	63.8
合計	100.0

【0078】

d₄-ドンペリドン製剤は10mg/dog、ドンペリドン製剤は1mg/kgを経口投与した。投与後24時間までに血液を採取し、LCMS/MSによりドンペリドンまたは d₄-ドンペリドンの血漿中濃度を測定した。薬物動態パラメータは、Phoenix WinNonlin（v8.0）ソフトウェアを用いて決定した。平均血漿濃度および薬物動態パラメータを表 9 にまとめた。

【表 9】

表 9			
	製剤 A	製剤 B	製剤 F (ドンペリドン)
投与重量(mg)	10	10	10
容量 (mg/kg) ¹	0.8	0.9	1
C _{max} (ng/mL)	23.7	38.5	39.2
t _{max} (hr)	3	3	0.67
MRT _{last} (hr)	7.9	6.46	2.57
AUC _{last} (hr·ng/mL)	350 ¹	415 ¹	129

¹ 1 mg/kg に正規化された容量

【0079】

図 5 参照。これらのデータは、製剤 A が非重層化されたドンペリドンと比較して C_{max} の有意な減少を示し、製剤 A および B の両方が、非重層化されたドンペリドンと比較して AUC 平均滞留時間の有意な増加を示したことを示す。

【実施例 6】

【0080】

実施例 6：製剤 A を用いたイヌの PK 試験

本試験では、雄のビーグル犬を用いて、ドンペリドンおよび d₄-ドンペリドン製剤の経口曝露量を評価した。表 10 に繰り返し記載される d₄-ドンペリドンのカプセル製剤

(実施例 1 の「製剤 A」) と、0.5%の Methocel (商標登録) セルロースエーテル、0.2%のポリソルベート 80 (Tween (商標登録) 80)、0.72%の乳酸を配合して調製したドンペリドンの懸濁液製剤を、それぞれ独立して調製した。

【表 10】

表 10: 製剤 A	
成分	量 (%)
d ₄ -ドンペリドン	10.0
Precirol ATO 5	9.75
中鎖トリグリセリド	80.25
合計	100.0

10

【0081】

d₄-ドンペリドン製剤は10mg/イヌ、ドンペリドン製剤は1mg/kgを経口投与した。投与後36時間までに血液を採取し、LCMS/MSによりドンペリドンまたはd₄-ドンペリドンの血漿中濃度を測定した。薬物動態パラメータは、Phoenix WinNonlin (v8.0) ソフトウェアを用いて決定した。平均血漿濃度および薬物動態パラメータを表 11 にまとめた。

【表 11】

表 11			
	ドンペリドン	d ₄ -ドンペリドン (製剤 A)	変化
C _{max} (ng/mL)	52.7 (0.656)	14.3 (3.9)	-72.87%
MRT _{last} (hr)	5.00 (0.327)	14.8 (2.88)	2.96 x
AUC _∞ (hr·ng/mL)	335	315	-5.97%

20

【0082】

図 6 参照。これらのデータは、重水素化されていないドンペリドンと比較して、製剤 A が同様の AUC、C_{max} の大幅な減少、および平均滞留時間の増加を示すことを示す。

【実施例 7】

【0083】

実施例 7：抗酸化剤の使用

d₄-ドンペリドンの分解に対する抗酸化剤の効果を評価する研究を行った。サンプルは最初に調製して分析し、60℃で保存して28日後に再度分析した。d₄-ドンペリドンの不純物の定量には、逆相 HPLC 法を用いた。Waters Atlantis dC18 (または同等品) カラム、メタノール含有酢酸アンモニウム移動相、UV 検出器を用いて、グラジエント HPLC 分析を行った。表 12 に製剤を示し、表 13 に抗酸化剤を含む製剤と含まない製剤の結果を示す。

30

40

50

【表 1 2】

表 12		
成分	%	mg/カプセル
d ₄ -ドンペリドン	10.00%	10.00
Precirol ATO 5	9.75%	9.75
Butylatedhydroxyanisole (BHA)	0.10%	0.10
Butylatedhydroxytoluene (BHT)	0.05%	0.05
中鎖トリグリセリド(MCT)	80.1%	80.10
Total		100.0 mg

10

【表 1 3】

表 13: 不純物の結果のまとめ			
不純物ピーク	%不純物		
	BHT/BHA を含まない製剤 T=0	BHT/BHA を含まない製剤 T=28	BHT/BHA を含む製剤
RRT 0.45	0.040	0.039	0.051
RRT 0.76	1.548	1.682	0.045
RRT 0.93	0.034	0.033	0.053
RRT 1.09	0.123	0.108	0.155
RRT 1.12	0.144	0.140	0.146
RRT 1.14	0.373	0.352	0.381
RRT 1.26	0.508	0.461	0.515
総不純物	2.77	2.82	1.35

20

【0084】

これらのデータは、抗酸化剤を含む製剤が60℃の加熱条件で酸化に耐えることを示す。しかし、抗酸化剤を含まないサンプルは、同じ加熱条件で、かなりの量の酸化が見られた。

30

【実施例8】

【0085】

実施例8

D₄-ドンペリドン医薬製剤を調製し、表14～16に記載された量を用いて、GMPカプセル化装置でカプセル化した。具体的には、配合活動は、窒素ブランケットおよび黄色光の下で行った。図7参照。次に、2Cオーバルダイと0.040インチホルのシングルボトムショットウェッジを用いて、約38.7～51.7℃の温度でバッチをカプセル化した。カプセルは、中鎖トリグリセリドとレシチンの混合物（MCT97%/レシチン3%）を用いて手作業で研磨した。

40

【表 1 4】

表 14: d ₄ -ドンペリドン プラセボ ソフトジェル 詰めの製剤		
成分	理論量/カプセル(mg)	理論量(g)
中鎖トリグリセリド	90.1	4505.0
グリセリルジステアレート	9.75	487.5
Butylated Hydroxyanisole, NF	0.1	5.0
Butylated Hydroxytoluene, NF	0.05	2.5
合計	100.0	5000.0

50

【表 1 5】

表 15: d ₄ -ドンペリドン 5mg ソフトジェル詰めの製剤		
成分	理論量/カプセル(mg)	理論量 (g)
d ₄ -ドンペリドン	5.0	100.00
中鎖トリグリセリド	85.1	1702.00
グリセリルジステアレート	9.75	195.00
Butylated hydroxyanisole, NF	0.1	2.00
Butylated hydroxytoluene, NF	0.05	1.00
合計	100.0	2000.00

10

【表 1 6】

表 16: d ₄ -ドンペリドン 10mg ソフトジェルの製剤		
成分	理論量/カプセル(mg)	理論量(g)
d ₄ -ドンペリドン	10.0	200.00
中鎖トリグリセリド	80.1	1602.00
グリセリルジステアレート	9.75	195.00
Butylated Hydroxyanisole, NF	0.1	2.00
Butylated Hydroxytoluene, NF	0.05	1.00
合計	100.0	2000.00

20

【0086】

本発明をその好ましい具体的な実施形態に関連して説明したが、前述の説明およびそれに続く実施例は、本発明の範囲を説明することを意図したものであり、本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。本発明の範囲から逸脱することなく、様々な変更を加えることができ、等価物を置換することができ、さらに、本発明が属する技術分野の当業者には、他の態様、利点、および変更が明らかになることが、当業者には理解されるだろう。本明細書に記載された実施形態に加えて、本発明は、本明細書に引用された本発明の特徴と、本発明の特徴を補完する引用された先行技術文献の特徴との組み合わせから得られるそれらの発明を企図し、請求するものである。同様に、記載された任意の材料、特徴、または物品は、他の任意の材料、特徴、または物品と組み合わせて使用することができ、そのような組み合わせは本発明の範囲内とみなされることが理解されるだろう。

30

【0087】

本書に引用または記載されている各特許、特許出願、および出版物の開示内容は、すべての目的のために、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

50

【図面】
【図 1】

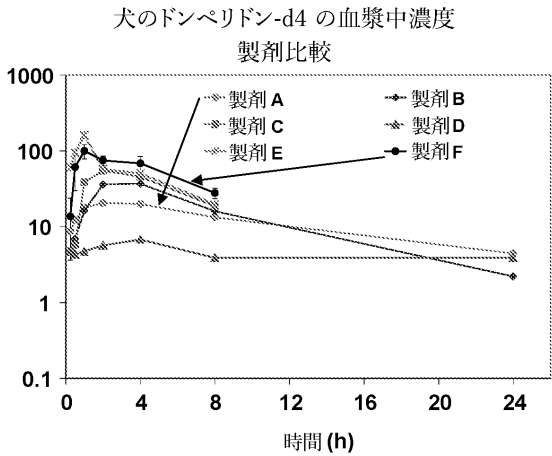


FIG. 1

【図 2】

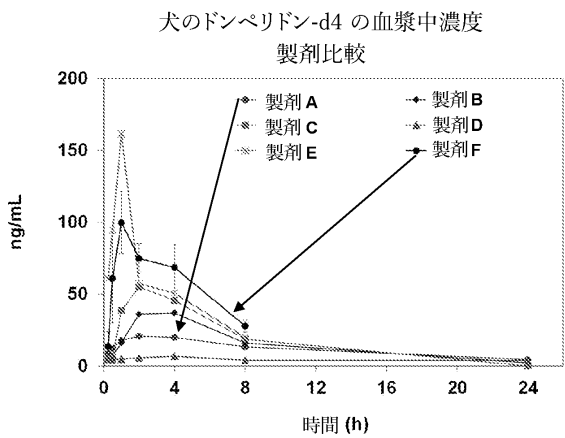


FIG. 2

【図 3】

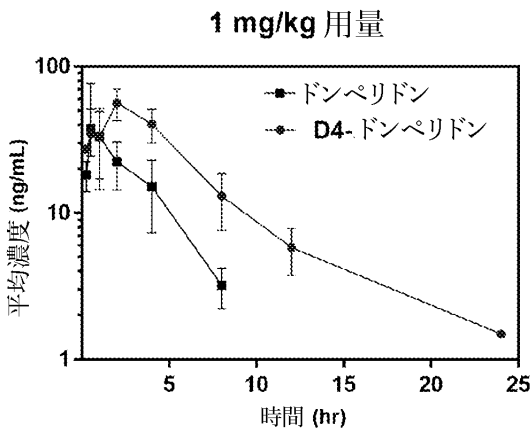
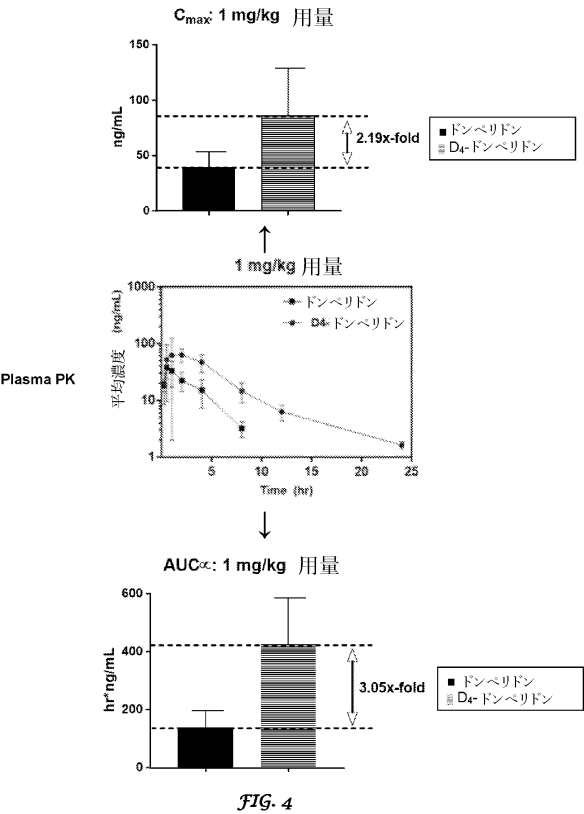


FIG. 3

【図 4】



10

20

30

40

50

【図 5】

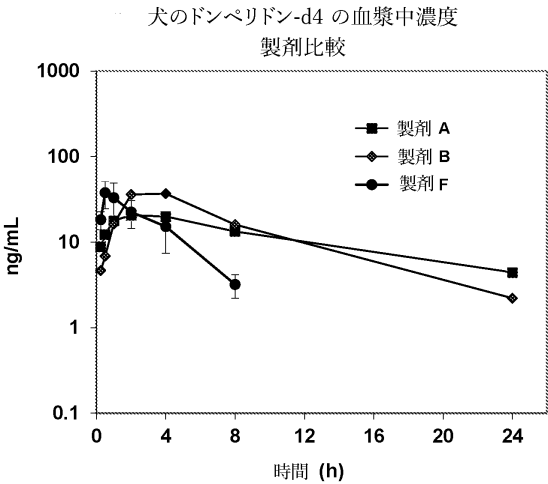


FIG. 5

【図 6】

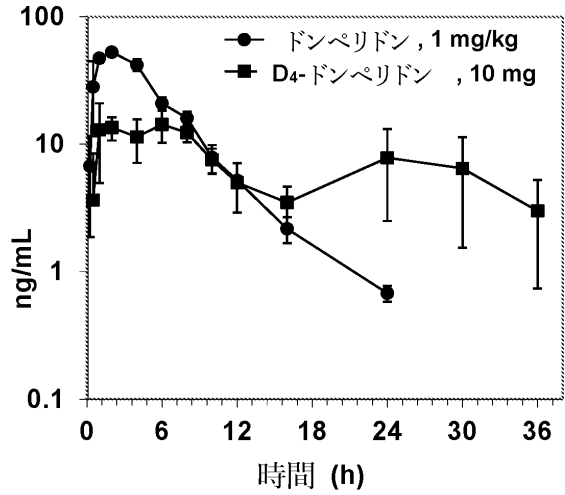


FIG. 6

【図 7】

プラセボ	活性化
中鎖トリグリセリドを適切なステンレス鋼の容器に入れる。	中鎖トリグリセリドを適切なステンレス鋼の容器に入れる。
↓	↓
ブチル化ヒドロキシトルエンおよびブチル化ヒドロキシアニソールを別々に秤量し、混合しながら混合容器に移す。すべてが溶解するまで混合を続ける。BHA/BHT を溶解するために、MCT を 35±5°C に加温しても良い。	ブチル化ヒドロキシトルエンおよびブチル化ヒドロキシアニソールを別々に秤量し、混合しながら混合容器に移す。すべてが溶解するまで混合を続ける。BHA/BHT を溶解するために、MCT を 35±5°C に加温しても良い。
↓	↓
事前に計量した Precirol ATO 5 を MCT に加え、ペンチトップミキサー(200～600rpm)を使用して完全に混合し、均質な懸濁液を達成する。	事前に計量した Precirol ATO 5 を MCT に加え、ペンチトップミキサー(200～600rpm)を使用して完全に混合し、均質な懸濁液を達成する。
↓	↓
塊のない懸濁液を得るために、最終混合物を 15±5 分間均質化する必要がある。	塊のない懸濁液を得るために、最終混合物を 15±5 分間均質化する必要がある。
↓	↓
均一な懸濁液が得られたら、気泡がなくなるまで混合物を脱気する。	事前に計量した d4-ドンペリドン懸濁液を加え、ペンチトップミキサー(200～600rpm)を使用して完全に混合し、均質な懸濁液を作成する。
	↓
	均一な懸濁液が得られたら、気泡がなくなるまで混合物を脱気する。インプロセスアッセイ試験用に、薬剤容器の中央から複合サンプルを収集する。

FIG. 7

【図 8】

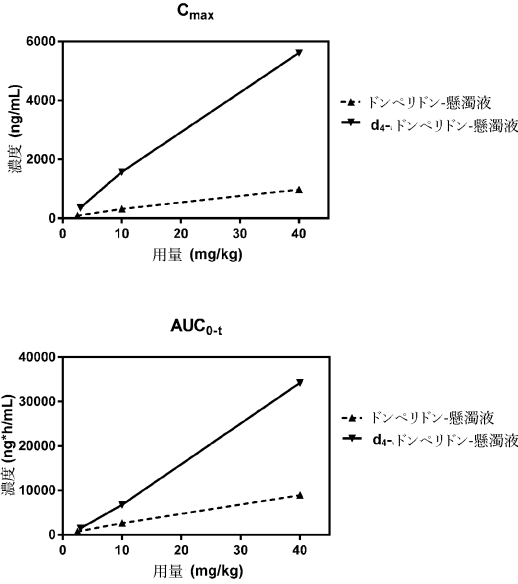


FIG. 8

【図 9】

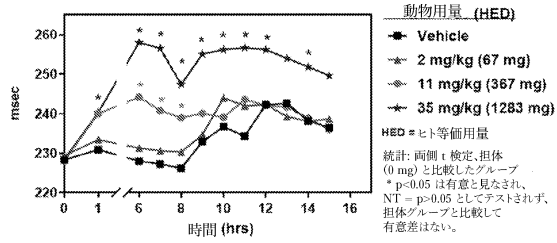


FIG. 9

【図 10】

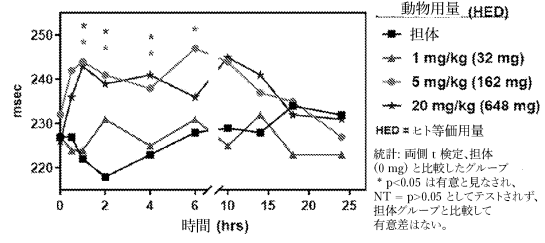


FIG. 10

10

【図 11】

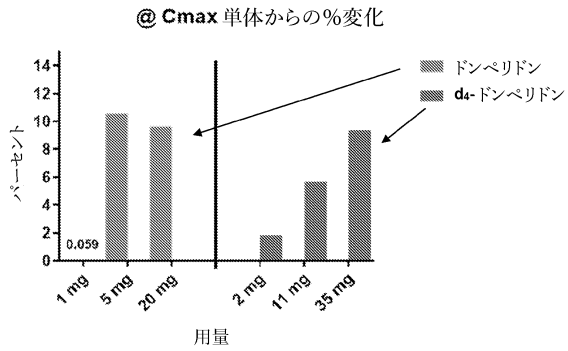


FIG. 11

【図 12】

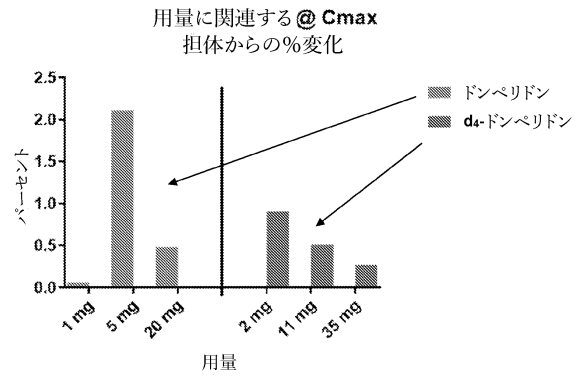


FIG. 12

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00

米国(US)

早期審査対象出願

(72)発明者 イサクソン、ジョナサン
 アメリカ合衆国、4 5 2 3 7 オハイオ州、シンシナティ、9 1 7 0 アンバー クリーク ドライブ
合議体
審判長 原田 隆興
審判官 前田 佳与子
審判官 岩下 直人

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 7 / 1 3 6 6 1 7 (WO, A1)
 Biomedicine & Pharmacotherapy 103 (2018. 07)
), p. 598-613
 Sustainable Chemistry and Pharmacy 6 (2017)
 , p. 37-56
 Acta Pharmaceutica 63 (2013), p. 241-251
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
 A61K 31/454
 CAPlus/EMBASE/MEDLINE/BIOSIS (STN)