

(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2016-520653

(P2016-520653A)

(43) 公表日 平成28年7月14日(2016.7.14)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 31/255 (2006.01)	A 61 K 31/255	4 C 076
A 61 K 47/32 (2006.01)	A 61 K 47/32	4 C 084
A 61 K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 206
A 61 P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/28	
A 61 P 25/18 (2006.01)	A 61 P 25/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-518015 (P2016-518015)	(71) 出願人	514138226 シンクロニューロン インコーポレイテッド
(86) (22) 出願日	平成26年6月5日 (2014.6.5)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ ダックスペリー トビー ガーデン ストリート 130
(85) 翻訳文提出日	平成27年12月8日 (2015.12.8)	(74) 代理人	110001210 特許業務法人 YK I 国際特許事務所
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/041186	(72) 発明者	フォーゲル バリー エス アメリカ合衆国 マサチューセッツ ウォルサム ウィンター ストリート 100 O スイート 2000 シンクロニューロン インコーポレイテッド内
(87) 國際公開番号	W02014/197744		
(87) 國際公開日	平成26年12月11日 (2014.12.11)		
(31) 優先権主張番号	61/831,587		
(32) 優先日	平成25年6月5日 (2013.6.5)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アカンプロサート製剤、それを用いる方法、およびそれを含む合剤

## (57) 【要約】

本明細書に開示される実施形態は、全体として、アカンプロサート製剤、製剤の使用の方法、任意選択で少なくとも1つの他の薬物との組み合わせで製剤を使用する方法、並びにアカンプロサートと神経弛緩（抗精神病）及び／又は抗うつ薬などの少なくとも1つの他の薬物とを含む合剤製品及び組成物に関する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 1500 mg 以下とカルボマポリマとを含む、組成物。

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の組成物であって、

前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 1000 mg 未満を含む、組成物。

**【請求項 3】**

請求項 1 に記載の組成物であって、

前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 800 mg を含む、組成物。

10

**【請求項 4】**

請求項 1 に記載の組成物であって、

前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 400 mg を含む、組成物。

**【請求項 5】**

請求項 1 に記載の組成物であって、

前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 1000 ~ 1500 mg を含む、組成物。

**【請求項 6】**

請求項 1 に記載の組成物であって、

前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩が、前記組成物の総重量の約 20 % ~ 約 90 % であることを特徴とする、組成物。

20

**【請求項 7】**

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、

前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩が、アカンプロサートカルシウムであることを特徴とする、組成物。

**【請求項 8】**

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、

前記カルボマポリマが、前記組成物の総重量の約 1 % ~ 約 25 % で存在することを特徴とする、組成物。

30

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、

前記カルボマポリマの約 10 mg ~ 約 200 mg を含む、組成物。

**【請求項 10】**

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、

前記カルボマポリマが、架橋ポリアクリル酸であることを特徴とする、組成物。

**【請求項 11】**

請求項 10 に記載の組成物であって、

前記カルボマポリマが、カルボポール 971 P であることを特徴とする、組成物。

40

**【請求項 12】**

請求項 10 に記載の組成物であって、

前記カルボマポリマが、カルボポール 974 P であることを特徴とする、組成物。

**【請求項 13】**

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、

第一世代抗精神病薬、第二世代抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、またはセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬をさらに含む、組成物。

**【請求項 14】**

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、

チオリダジン、クロルプロマジン、チオチキセン、トリフルペラジン、フルフェナジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、ロキサピン、モリンドン、メトクロプラミド、アリピプラゾール、アセナピン、イロペリドン、ルラシドン、オランザピン、パリペリドン、

50

クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン、シタロプラム、デスベンラファキシン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルナシプラン、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、またはその組み合わせからなる群選択される第2の薬物をさらに含む、組成物。

**【請求項15】**

アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約20重量%～約90重量%と、投与の8時間後までに48時間AUCの約30%以上を提供するのに十分なカルボマポリマの量と、を含む医薬組成物。

**【請求項16】**

疾患、障害、症状、または症候群の治療が必要な患者を治療する方法であって、  
前記患者に請求項1～15のいずれか1項に記載の組成物を投与することを含む、方法。  
。

**【請求項17】**

患者の神経精神系の障害を治療する方法であって、  
患者に請求項1～16のいずれか1項に記載の組成物を投与することを含む、方法。

**【請求項18】**

請求項16または17に記載の方法であって、  
非空腹状態および空腹状態の前記患者への投与が実質的に生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中C<sub>max</sub>値を生ずることを特徴とする、方法。

**【請求項19】**

請求項16または17に記載の方法であって、  
非空腹状態および空腹状態の前記患者への投与が生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中T<sub>max</sub>値を生ずることを特徴とする、方法。

**【請求項20】**

請求項16または17に記載の方法であって、  
非空腹状態および空腹状態の前記患者への投与が生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中AUC値を生ずることを特徴とする、方法。

**【請求項21】**

アカンプロサートカルシウムまたは他のアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約1500mgまでと、カルボマポリマの有効量とを含む医薬組成物の単位用量であって、  
アカンプロサートの1用量後の血漿曝露が、前記組成物が投与された対象において8時間は少なくとも100ng/mLであり、6時間は少なくとも250ng/mLであることを特徴とする、単位用量。

**【請求項22】**

請求項21に記載の単位用量であって、  
前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約1000mg未満を含む、単位用量。  
。

**【請求項23】**

請求項21に記載の単位用量であって、  
前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約800mgを含む、単位用量。

**【請求項24】**

請求項21に記載の単位用量であって、  
前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約400mgを含む、単位用量。

**【請求項25】**

請求項21に記載の単位用量であって、  
前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約1000～1500mgを含む、単位用量。

**【請求項26】**

請求項21～25のいずれか1項に記載の単位用量であって、  
前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩が、アカンプロサートカルシウムである

10

20

30

40

50

ことを特徴とする、単位用量。

【請求項 27】

請求項 21～26のいずれか1項に記載の単位用量であって、  
前記組成物が空腹状態で投与されたことを特徴とする、単位用量。

【請求項 28】

請求項 21～26のいずれか1項に記載の単位用量であって、  
前記組成物が非空腹状態で投与されたことを特徴とする、単位用量。

【請求項 29】

疾患、障害、症状、または症候群の治療が必要な患者を治療する方法であって、  
前記患者に請求項 21～26のいずれか1項に記載の組成物を投与することを含む、方法。  
10

【請求項 30】

患者の神経精神系の障害を治療する方法であって、  
患者に請求項 21～26のいずれか1項に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 31】

請求項 29または30に記載の方法であって、  
非空腹状態および空腹状態の前記患者への投与が実質的に生物学的に同等なアカンプロ  
サートの血漿中  $C_{m_a \times}$  値を生ずることを特徴とする、方法。

【請求項 32】

請求項 29または30に記載の方法であって、  
非空腹状態および空腹状態の前記患者への投与が実質的に生物学的に同等なアカンプロ  
サートの血漿中  $T_{m_a \times}$  値を生ずることを特徴とする、方法。

【請求項 33】

請求項 29または30に記載の方法であって、  
非空腹状態および空腹状態の前記患者への投与が実質的に生物学的に同等なアカンプロ  
サートの血漿中  $AUC$  値を生ずることを特徴とする、方法。

【請求項 34】

インビボの定常状態のアカンプロサートの血漿中濃度を、それが必要な患者の神経精神  
系のまたは他の医学的状態の治療有効性に必要な最低レベル以上に維持する方法であって  
、  
30

前記定常状態の血漿中濃度が24時間の期間のうち少なくとも4～10時間は最低レベル  
よりも高く、

前記方法が、前記患者にアカンプロサートの約1500mgまでを含むアカンプロサート  
の医薬的に許容される塩の用量を投与することを含み、

前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩がポリママトリックス中にあって製剤さ  
れ、前記ポリママトリックスはアカンプロサートを拡散によって放出し、

前記用量が1日1回または1日2回食事と一緒にまたは別に投与される、  
ことを特徴とする方法。

【請求項 35】

請求項 34に記載の方法であって、  
前記用量が、前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約1000mg未満を含  
むことを特徴とする、方法。

【請求項 36】

請求項 34に記載の方法であって、  
前記用量が、前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約400mgを含むこと  
を特徴とする、方法。

【請求項 37】

請求項 34に記載の方法であって、  
前記用量が、前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約800mgを含むこと  
を特徴とする、方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 3 8】**

請求項 3 4 に記載の方法であって、  
前記用量が、前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 1 0 0 0 ~ 1 5 0 0 m g を含むことを特徴とする、方法。

**【請求項 3 9】**

請求項 3 4 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法であって、  
前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩が、ポリママトリックス中にあって製剤され、

前記ポリママトリックスは、インビトロの拡散によって前記アカンプロサートの約 5 0 % を 2 時間以内に放出し、前記アカンプロサートの少なくとも 8 0 % を 4 時間以内に放出する、  
10 ことを特徴とする方法。

**【請求項 4 0】**

請求項 3 4 に記載の方法であって、  
前記定常状態のインビボのアカンプロサートの血漿中濃度が、治療有効性の閾値以上に 2 4 時間の期間のうち少なくとも 4 ~ 1 0 時間維持され、  
前記治療閾値が、約 1 0 0 n g / m L ~ 約 5 0 0 n g / m L である、  
ことを特徴とする方法。

**【請求項 4 1】**

請求項 3 4 に記載の方法であって、  
前記定常状態のインビボのアカンプロサートの血漿中濃度が、治療有効性の閾値以上に 2 4 時間の期間のうち少なくとも 6 時間維持され、  
前記治療閾値が、約 2 0 0 n g / m L である、  
ことを特徴とする方法。

**【請求項 4 2】**

請求項 3 4 に記載の方法であって、  
前記定常状態のインビボのアカンプロサートの血漿中濃度が、治療有効性の閾値以上に 2 4 時間の期間のうち少なくとも 6 時間維持され、  
前記治療閾値が、約 3 0 0 n g / m L である、  
ことを特徴とする方法。

**【請求項 4 3】**

請求項 4 0 に記載の方法であって、  
前記インビボのアカンプロサートの血漿中レベルが、治療レベル以上に少なくとも 8 時間あることを特徴とする、方法。

**【請求項 4 4】**

請求項 3 4 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法であって、  
前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩が、アカンプロサートカルシウムであることを特徴とする、方法。

**【請求項 4 5】**

アカンプロサートの医薬的に許容される塩と、第一世代抗精神病または第二世代抗精神病薬とを含む組成物。

**【請求項 4 6】**

疾患、障害、症状、または症候群の治療が必要な患者を治療する方法における、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

**【請求項 4 7】**

請求項 4 6 に記載の使用であって、  
前記障害が、患者の神経精神系の障害であることを特徴とする、使用。

**【請求項 4 8】**

請求項 4 6 または 4 7 に記載の使用であって、  
前記組成物が非空腹状態および空腹状態の患者に投与されて、実質的に生物学的に同等  
50

なアカンプロサートの血漿中  $C_{m_a x}$  値を生ずることを特徴とする、使用。

【請求項 4 9】

請求項 4 6 または 4 7 に記載の使用であって、

前記組成物が非空腹状態および空腹状態の前記患者に投与されて、生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中  $T_{m_a x}$  値を生ずることを特徴とする、使用。

【請求項 5 0】

請求項 4 6 または 4 7 に記載の使用であって、

前記組成物が非空腹状態および空腹状態の前記患者に投与されて、生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中 AUC 値を生ずることを特徴とする、使用。

【請求項 5 1】

疾患、障害、症状、または症候群の治療を含むことが必要な患者を治療する方法における、請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の組成物または単位剤形の使用。

【請求項 5 2】

請求項 5 1 に記載の使用であって、

前記障害が、患者の神経精神系の障害であることを特徴とする、使用。

【請求項 5 3】

請求項 5 1 または 5 2 に記載の使用であって、

前記組成物または単位剤形が非空腹状態および空腹状態の前記患者に投与されて、実質的に生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中  $C_{m_a x}$  値を生ずることを特徴とする、使用。

10

【請求項 5 4】

請求項 5 1 または 5 2 に記載の使用であって、

前記組成物または単位剤形が非空腹状態および空腹状態の前記患者に投与されて、実質的に生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中  $T_{m_a x}$  値を生ずることを特徴とする、使用。

20

【請求項 5 5】

請求項 5 1 または 5 2 に記載の使用であって、

前記組成物または単位剤形が非空腹状態および空腹状態の前記患者に投与されて、実質的に生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中 AUC 値を生ずることを特徴とする、使用。

30

【請求項 5 6】

インビボの定常状態のアカンプロサートの血漿中濃度を、それが必要な患者の神経精神系または他の医学的状態の治療有効性に必要な最低レベル以上に維持する方法における、アカンプロサートまたはその医薬的に許容される塩の 1 5 0 0 m g を含む剤形の使用であって、

前記定常状態の血漿中濃度が 2 4 時間の期間のうち少なくとも 4 ~ 1 0 時間は最低レベルよりも高く、

前記アカンプロサートまたはアカンプロサートの医薬的に許容される塩はポリママトリックス中にあって製剤され、前記ポリママトリックスはアカンプロサートを拡散によって放出し、

40

用量は 1 日 1 回または 1 日 2 回食事と一緒にまたは別に投与される、

ことを特徴とする使用。

【請求項 5 7】

請求項 5 6 に記載の使用であって、

前記用量が、前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 1 0 0 0 m g 未満を含むことを特徴とする、使用。

【請求項 5 8】

請求項 5 6 に記載の使用であって、

前記用量が、前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 4 0 0 m g を含むことを特徴とする、使用。

50

**【請求項 5 9】**

請求項 5 6 に記載の使用であって、  
前記用量が、前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 800 mg を含むことを特徴とする、使用。

**【請求項 6 0】**

請求項 5 6 に記載の使用であって、  
前記用量が、前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 1000 ~ 1500 mg を含むことを特徴とする、使用。

**【請求項 6 1】**

請求項 5 6 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の使用であって、  
前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩がポリママトリックス中にあって製剤され、

ポリママトリックスはインビトロの拡散によって前記アカンプロサートの約 50 % を 2 時間以内に放出し、前記アカンプロサートの少なくとも 80 % を 4 時間以内に放出する、ことを特徴とする使用。

**【請求項 6 2】**

請求項 5 6 に記載の使用であって、  
前記定常状態のインビボのアカンプロサートの血漿中濃度が、治療有効性の閾値以上に 24 時間の期間のうち少なくとも 4 ~ 10 時間維持され、

前記治療閾値が、約 100 ng / mL ~ 約 500 ng / mL である、  
ことを特徴とする使用。

**【請求項 6 3】**

請求項 5 6 に記載の使用であって、  
前記定常状態のインビボのアカンプロサートの血漿中濃度が、治療有効性の閾値以上に 24 時間の期間のうち少なくとも 6 時間維持され、

前記治療閾値が、約 200 ng / mL である、  
ことを特徴とする使用。

**【請求項 6 4】**

請求項 5 6 に記載の使用であって、  
前記定常状態のインビボのアカンプロサートの血漿中濃度が、治療有効性の閾値以上に 24 時間の期間のうち少なくとも 6 時間維持され、

前記治療閾値が、約 300 ng / mL である、  
ことを特徴とする使用。

**【請求項 6 5】**

請求項 6 4 に記載の使用であって、  
前記インビボのアカンプロサートの血漿中レベルが、治療レベル以上に少なくとも 8 時間あることを特徴とする、使用。

**【請求項 6 6】**

請求項 5 6 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の使用であって、  
前記アカンプロサートの医薬的に許容される塩が、アカンプロサートカルシウムであることを特徴とする、使用。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、アカンプロサート製剤、それを用いる方法、およびそれを含む合剤 ( combination ) に関する。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

(関連出願の相互参照)

本願は 2013 年 6 月 5 日に出願された米国特許仮出願第 61 / 831,587 号の米

10

20

30

40

50

国特許法第119条(е)に基づく利益を主張し、その全体は参照によって本明細書に援用される。

【0003】

アカンプロサートカルシウム（単に「アカンプロサート」とも呼ばれる）はN-アセチルホモタウリンのカルシウム塩であり、アルコール依存症の治療法として25年超市販されており、具体的には、現在は禁酒中のアルコール乱用者のアルコール渴望を治療するために用いられて来た。この適応については、限定された効果しか有して来なかつた（Yahn S L, Watterson L R, Olive M F : Safety and efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence. Substance Abuse 7 : 1 - 12, 2013、Witkiewitz K, Saville K, Hamreus K : Acamprosate for treatment of alcohol dependence: mechanisms, efficacy, and clinical utility. Therapeutics and Clinical Risk Management 8 : 45 - 53, 2012）。多くの肯定的な治験（およびいくつかの否定的な治験）にもかかわらず、実際の臨床使用によるこの薬物の効果は比較的低かった。米国においては、この薬物の売り上げは非常に少なかつたので、その製造元は積極的に市販することを止めている。

【0004】

アルコール依存症にとってのアカンプロサートカルシウムの効果は期待はずれであったが、100万人超の患者による多くの国における使用の25年は、この薬物が中枢神経系（CNS）薬としては並外れて安全であるということを立証している。この薬物に明白に帰せられる重度の有害事象は実質的に報告されていない。アカンプロサートはその安全性のみならずその作用機序も際立っており、米国において現在認可されているCNS薬の中でも独特である。グルタミン酸およびGABA伝達を調節し、前者が過剰なときは減少させ、後者が低いときは増大させるが、通常の神経輸送を有意義に妨害はしない。アカンプロサートはこれを間接的な作用（グルタミン酸受容体を有する細胞内における蛋白質合成の誘導を含む）によって行い、主要なグルタミン酸またはGABA受容体部位に直接結合はせず、それらの部位のアロステリック調節剤でもない。

【0005】

グルタミン酸およびGABA伝達に及ぼすその作用ゆえに、アカンプロサートは興奮性（グルタミン酸系）および抑制性（GABA系）神経伝達の不均衡を是正し得る。かかる不均衡は、種々の神経系および精神系の状態（遅発性ジスキネジア（TD）、レボドパ誘発性ジスキネジア（LID）、トウレット障害（TS）、強迫性障害（OCD）、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、耳鳴、自閉症、全般性不安、うつ病、ならびにアルコール、ニコチン、およびコカインの中毒を含む）を引き起こすことまたは重度に影響することに関与すると現在考えられている。いくつかの米国特許（例えば、それぞれがその全体が参照によって本明細書に援用される米国特許第6,057,373号明細書、米国特許第6,294,583号明細書、米国特許第6,391,922号明細書、米国特許第6,689,816号明細書、米国特許第7,498,361号明細書）は、神経精神系の障害（遅発性ジスキネジアおよび神経弛緩（抗精神病）薬への患者の慢性曝露によって誘発される他の運動障害、トウレット障害、ならびに精神障害、例えば心的外傷後ストレス障害（PTSD）および強迫性障害（OCD）を含む）を治療するためのアカンプロサートの使用を記載している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第6,057,373号明細書

【特許文献2】米国特許第6,294,583号明細書

【特許文献3】米国特許第6,391,922号明細書

10

20

30

40

50

【特許文献4】米国特許第6,689,816号明細書

【特許文献5】米国特許第7,498,361号明細書

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Yahn S L, Watterson L R, Olive M F : Safety and efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence. Substance Abuse 7:1-12, 2013

【非特許文献2】Witkiewitz K, Saville K, Hamreus K : Acamprosate for treatment of alcohol dependence: mechanisms, efficacy, and clinical utility. Therapeutics and Clinical Risk Management 8:45-53, 2012

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

高有病率の神経系および精神系の障害に可能性として適用可能な、並外れた安全性とCNS作用の独特な機序とを有する薬物は、大いなる成功を運命付けられているように見えるであろう。かかる物語を有する新規の臨床実体は、かなりの科学的および商業的関心を疑いなく生み出すであろう。しかしながらアカンプロサートはかかる成功をなしていない。アカンプロサートが市販されて長い間特許切れであるという事実は、商業的な関心の欠如に寄与している。しかしながら、より根本的には、CNS障害の治療法としてのアカンプロサートの有用性は、その現在市販されている製剤のこの薬物の薬物動態特性によって限定されている。その製剤は333mg腸溶コーティング錠（商品名キャンプラル（Campral（登録商標））として入手可能）であり、不良で、変動するバイオアベイラビリティ（平均で11%）。この薬物が食事と一緒に服用された場合にはさらに減少する）を有し、不良な胃腸系の（GI）忍容性を有する。患者がGI副作用を軽減するためにこの薬物を食事と一緒に服用した場合には、結果は薬物のより少ない吸収となる。2錠1日3回の表示用量は、多くの患者において薬物の治療上十分な血漿中レベルを恐らく生じない。一方、1日6錠を1日3回（TID）で服用することは、特に患者が他の薬物を同時に服用しているとき、および薬物が頻繁に胃腸系の副作用を引き起こすときには、長期の治療アドヒアランスにとって既に障壁である。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本明細書に記載される新規のイノベーションに基づいて、アカンプロサートは再び臨床的に関心ある薬物となり、恐らくCNS障害を治療するための新規の手段となった。下に示されている通り、且つそれに限定されることなしに、一部の実施形態において、アカンプロサートは再製剤され、その結果として（1）1日1錠または2錠が有効用量となり得、（2）バイオアベイラビリティもしくは有効性に及ぼす悪影響なしに食事と一緒にまたは別に服用され得、および／または（3）現在市販されている腸溶コーティング製剤よりもかなり大きい用量／錠で与えられたときであってもGI副作用はめったに起こらない。

【0010】

本発明は、どのようにアカンプロサートが再製剤されて、それらの3つの特性の1つ以上を達成し得るのかを示す。これは薬物のバイオアベイラビリティを増大させることを必要とするということが考えられ得る。実際に、アカンプロサートを再製剤するための一部の不首尾な過去の試みはこれを試みた。本明細書に記載される一部の実施形態は、アカンプロサートの改善された製剤の3つの基準が、製剤の放出動態を調節することによって達成され得る方法に関する。そうすることによってGI副作用は軽減され、（単にバイオアベイラビリティではなく）薬物動態に及ぼす食事の影響が消失し、1日の合計のミリグラム用量と比較して有効性が増大する。このようにして作られた新規の製剤は本質的に新規

10

20

30

40

50

のCNS薬であり、その独特の作用機序、際立った安全性、および広範囲の高有病率のCNS障害に対する有効性の可能性は、それらを突出した治療の革新にしている。

#### 【0011】

一態様において、本願はアカンプロサートを用いる新規の製剤および方法を記載し、これは予測不可能で驚くべき特性を示す。製剤のこの新規のクラスは現在市販されている製剤のキャンプラル（登録商標）の欠点および制約に対処し、それによってアカンプロサートの臨床使用を、単独でまたは他の薬物との組み合わせで、神経精神系の障害ならびに他の疾患および状態の治療のために容易にする。新規の製剤は、1錠中の薬物のより大きい用量、減少したおよび／またはまれなG I副作用によるより良好な忍容、バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の減少または不在、食事と別に服用されたキャンプラル（登録商標）と類似のバイオアベイラビリティ、およびキャンプラル（登録商標）が食事と一緒に服用されるよりもかなり良好なバイオアベイラビリティ、したがって用量の少なくとも1つが食事と一緒にまたは食事のすぐ後に服用されるその通常のTIDでキャンプラル（登録商標）よりも良好なバイオアベイラビリティを可能にする。

10

#### 【0012】

本明細書においては、アカンプロサートの徐放（SR）製剤が提供される。本明細書において用いられる場合、アカンプロサートの徐放製剤は、実施例3および4において例示されている本明細書に記載される徐放（SR）製剤を指す。一部の実施形態において、新規の製剤は、平均でそれらの48時間AUCの1/2超を投与後の最初の12時間に与える一方で、同じ12時間AUCを与える即放性（IR）製剤によって生ずる高いC<sub>max</sub>を回避し得る。一部の実施形態において、本明細書において提供される製剤は、非空腹（feed）-絶食の同等性、すなわち実質的に同じ平均AUCおよびC<sub>max</sub>を非空腹状態および絶食状態で有するという、際立った、意外で治療上貴重な特性も有する。この特性は、患者が食事摂取を考慮せずに、特にそれがより良好に忍容されるおよび／またはより便利である場合には（常にまたは場合によって）食事と一緒に、製剤を服用することを可能にする。これは治療アドヒアランスを改善し、且つAUCまたはC<sub>max</sub>に及ぼす有害な影響がないので、製剤の効果、さらにはその有効性を改善し得る。

20

#### 【0013】

本明細書に記載される製剤の非空腹-絶食の同等性は完全に予測不可能であり、際立っている。食事によるアカンプロサートの吸収の公知の妨害を考慮すると、非空腹状態でのSR錠剤からのアカンプロサートの徐放部位は、正確に食事の存在がそれを妨害する程度に、アカンプロサートの吸収の程度および速度を支持するはずである。これらの2つの因子がそれほど正確に互いに相殺するということは、予期しない驚くべき発見であった。

30

#### 【0014】

一部の実施形態の製剤はそれらの完全性を溶液中で数時間保ち、アカンプロサートを拡散によって時間の平方根に比例した速度で放出する。一部の実施形態において、それに限定することなしに、望ましい放出動態とそれらの動態の非空腹-絶食の同等性とがかかる拡散特性からもたらされ得る。

#### 【0015】

一部の実施形態において新規の製剤または組成物はアクリル酸の高分子量ポリマを含み、それらはポリアクリル酸（「PAA」）とも呼ばれ得る。かかるポリマは「カルボマ（carbomer）」と呼ばれる化合物のクラスを含み、架橋の様々な程度を有するポリマ、例えばポリアルコールのアリルエーテルによるポリマを含む。市販カルボマの例は、カルボポール（Carbopol）（登録商標）ポリマと呼ばれるものを含む（米国Lubrizol社から入手可能）。新規の製剤に含まれ得るカルボポール（登録商標）化合物のいくつかの例は、商標カルボポール（登録商標）971P（カルボキシポリメチレン、カルボマホモポリマB型。ペンタエリトリトールのアリルエーテルによって低度に架橋されている）およびカルボポール（登録商標）974P（カルボキシポリメチレン、カルボマホモポリマB型。ペンタエリスリトールのアリルエーテルによって高度に架橋されている）として入手可能なものである。製剤は、他の薬理学的に好適な成分の可変の量をさ

40

50

らに含み得る。それらの組成物において、アカンプロサートの重量は添加剤の総重量を大いに超えて、錠剤の製剤を容易に嚥下するのに十分小さくすることを可能にし、錠剤の製剤は何れの市販されている製剤よりもかなり多くのアカンプロサートを含有し得る。米国において市販されているアカンプロサートカルシウムの最大用量は 333 mg であり、500 mg 錠が他国で販売されている。対照的に、一例では、本明細書において提供される製剤は 1 錠中にアカンプロサートカルシウムの 800 mg を含有し得る。それらの動態を生ずる一部の実施形態の主な添加剤としてのカルボマの同定は、予測不可能な驚くべき発見であった。徐放製剤の添加剤は多数の選択肢が存在する。(即放性) 溶液としての API および市販されている製品が薬物吸収に及ぼす大きい食事の影響を示すということを考えると、添加剤に対する API の具体的な比で具体的なさらなる成分と一緒に用いられる特定のものが具体的な望ましいインビオの薬物動態特性を生ずるであろうという演繹の確実性は存在せず、ましてや Cmax および AUC の両方の非空腹 - 絶食の同等性をもたらすであろうという演繹の確実性は存在しない。

10

#### 【0016】

一部の実施形態において、組成物は、改善されたアカンプロサート製剤と組み合わされた神経弛緩(抗精神病)および / または抗うつ薬などの薬物を含み得る。また、改善された製剤または組成物を、疾患および障害(運動障害および他の神経精神系の障害を含む)を治療することに用いる方法が開示される。一部の実施形態は改善された組成物およびそれを用いる方法に関し、組成物は非空腹または空腹状態で投与され得る。

20

#### 【0017】

一態様においては、アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 1500 mg 以下とカルボマポリマとを含む組成物が提供される。

#### 【0018】

一部の実施形態において、組成物はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 1000 mg 未満を含む。一部の実施形態において、組成物はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 800 mg を含む。一部の実施形態において、組成物はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 400 mg を含む。一部の実施形態において、組成物はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 1000 ~ 1500 mg を含む。

30

#### 【0019】

一部の実施形態において、アカンプロサートの医薬的に許容される塩は組成物の総重量の約 20% ~ 約 90% である。

#### 【0020】

一部の実施形態において、アカンプロサートの医薬的に許容される塩はアカンプロサートカルシウムである。

#### 【0021】

一部の実施形態において、カルボマポリマは組成物の総重量の約 1% ~ 約 25% で存在する。一部の実施形態において、組成物はカルボマポリマの約 10 mg ~ 約 200 mg を含む。一部の実施形態において、組成物はカルボマポリマを含み、架橋ポリアクリル酸である。一部の実施形態においてカルボマポリマはカルボポール 971 P である。一部の実施形態においてカルボマポリマはカルボポール 974 P である。

40

#### 【0022】

一部の実施形態において、組成物は第一世代抗精神病薬、第二世代抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、またはセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬をさらに含む。一部の実施形態において組成物は第 2 の薬物をさらに含み、第 2 の薬物はチオリダジン、クロルプロマジン、チオチキセン、トリフルペラジン、フルフェナジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、ロキサピン、モリンドン、メトクロプラミド、アリピプラゾール、アセナピン、イロベリドン、ルラシドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン、シタロプラム、デスベンラファキシン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルナシプラン、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシンからなる群、またはその組み合わせから選択

50

される。

【0023】

別の態様において、アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約20重量%～約90重量%と、48時間AUCの約30%以上を投与の8時間後までに提供するのに十分なカルボマポリマの量とを含む医薬組成物が提供される。

【0024】

別の態様においては、アカンプロサートカルシウムまたはアカンプロサートの別の医薬的に許容される塩の1500mgまでとカルボマポリマの有効量とを含む医薬組成物の単位用量(unit dose)が提供され、アカンプロサートの1用量後の血漿曝露が、組成物が投与された対象において8時間は少なくとも100ng/mLであり、6時間は少なくとも250ng/mLである。10

【0025】

一部の実施形態において、単位用量組成物(unit dose composition)はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約1000mg未満を含む。一部の実施形態において、単位用量組成物はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約800mgを含む。一部の実施形態において、単位用量組成物はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約400mgを含む。一部の実施形態において、単位用量組成物はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約1000～1500mgを含む。

【0026】

一部の実施形態において、アカンプロサートの医薬的に許容される塩はアカンプロサートカルシウムである。20

【0027】

一部の実施形態において、単位用量組成物は空腹状態で投与されている。一部の実施形態において、単位用量組成物は非空腹状態で投与されている。

【0028】

別の態様においては、かかる治療が必要な患者の疾患、障害、症状、または症候群を治療する方法が提供され、その患者に上に記載された組成物または単位用量組成物を投与することを含む。

【0029】

別の態様においては、患者の神経精神系の障害を治療する方法が提供され、患者に上に記載された組成物または単位用量組成物を投与することを含む。30

【0030】

一部の実施形態において、非空腹状態および空腹状態の患者への投与は実質的に生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中 $C_{max}$ 値を生ずる。一部の実施形態において、非空腹状態および空腹状態の患者への投与は生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中 $T_{max}$ 値を生ずる。一部の実施形態において、非空腹状態および空腹状態の患者への投与は生物学的に同等なアカンプロサートの血漿中AUC値を生ずる。

【0031】

さらに別の態様においては、インビボの定常状態のアカンプロサートの血漿中濃度を、それが必要な患者の神経精神系または他の医学的状態の治療有効性に必要な最低レベル以上に維持する方法が提供される。定常状態の血漿中濃度は、24時間の期間のうち少なくとも4～10時間は最低レベルよりも高い。方法は、患者にアカンプロサートの約1500mgまでを含むアカンプロサートの医薬的に許容される塩の用量を投与することを含む。アカンプロサートの医薬的に許容される塩はポリママトリックス中にあって製剤され、ポリママトリックスはアカンプロサートを拡散によって放出し、用量は1日1回または1日2回食事と一緒にまたは別に投与される。

【0032】

一部の実施形態において、用量はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約1000mg未満を含む。一部の実施形態において、用量はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約400mgを含む。一部の実施形態において、用量はアカンプロサートの医薬

10

20

30

40

50

的に許容される塩の約 800 mg を含む。一部の実施形態において、用量はアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約 1000 ~ 1500 mg を含む。

#### 【0033】

一部の実施形態において、アカンプロサートの医薬的に許容される塩はポリママトリックス中にあって製剤され、ポリママトリックスはインビトロの拡散によってアカンプロサートの約 50 % を 2 時間以内に放出し、アカンプロサートの少なくとも 80 % を 4 時間以内に放出する。

#### 【0034】

一部の実施形態において、定常状態のインビボのアカンプロサートの血漿中濃度は治療有効性の閾値以上に 24 時間の期間のうち少なくとも 4 ~ 10 時間維持され、治療閾値は約 100 ng / mL ~ 約 500 ng / mL である。

10

#### 【0035】

一部の実施形態において、定常状態のインビボのアカンプロサートの血漿中濃度は治療有効性の閾値以上に 24 時間の期間のうち少なくとも 6 時間維持され、治療閾値は約 200 ng / mL である。一部の実施形態において、定常状態のインビボのアカンプロサートの血漿中濃度は治療有効性の閾値以上に 24 時間の期間のうち少なくとも 6 時間維持され、治療閾値は約 300 ng / mL である。一部の実施形態において、インビボのアカンプロサートの血漿中レベルは治療レベル以上に少なくとも 8 時間ある。

#### 【0036】

一部の実施形態において、アカンプロサートの医薬的に許容される塩はアカンプロサートカルシウムである。

20

#### 【0037】

さらに別の態様においては、アカンプロサートの医薬的に許容される塩と第一世代抗精神病薬または第二世代抗精神病薬とを含む組成物が提供される。

#### 【0038】

一部の実施形態において、2012年12月2日出願の PCT / US2012 / 067507 に記載された主題（そこにおいて記載または請求された具体的な製剤の 1 つ以上を含む）は具体的に除外される。

30

#### 【0039】

前述は概要であり、したがって必然的に単純化、一般化、および詳細の省略を含む。それゆえに、当業者には当然のことながらこの概要は例示的に過ぎず、いかようにも限定的であることを意図されてはいない。本明細書に記載される装置および / またはプロセスおよび / または他の主題の他の態様、特徴、および利点は、本明細書に示される教示によって明らかとなる。この概要は選ばれた概念を単純化された形態で伝えるために提供されており、それらは下で発明を実施するための形態にさらに記載される。この概要は、請求される主題の重要な特徴または本質的特徴を同定することは意図されておらず、請求される主題の範囲を決定する一助として用いられることも意図されていない。

#### 【0040】

本発明の特徴、態様、および利点は、次の発明を実施するための形態、付随する例示的な実施形態（これは図面に示されており、下に手短かに記載される）から明らかとなる。

40

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0041】

【図 1】酢酸溶液 (pH 4.5) または 1 M の HCl (pH 1.0) 中における実施例 4 の錠剤の放出特性を示す図である。

40

【図 2】酢酸溶液 (pH 4.5) または 1 M の HCl (pH 1.0) 中における実施例 4 の錠剤の放出特性を示す図である。

40

【図 3】酢酸溶液 (pH 4.5) または 1 M の HCl (pH 1.0) 中における実施例 4 の錠剤の放出特性を示す図である。

40

【図 4】酢酸溶液 (pH 4.5) または 1 M の HCl (pH 1.0) 中における実施例 4 の錠剤の放出特性を示す図である。

50

【図 5】非空腹状態で（高脂肪食の30分後に）投与されたときの、キャンプラル（登録商標）ならびに実施例3の800mg徐放製剤および400mg徐放製剤の血漿中濃度を示す図である。

【図 6】非空腹および絶食状態のヒトへの800mg徐放錠の経口用量の投与後の、算術平均のアカンプロサートの血漿中濃度・時間特性を示す図である（線形目盛）。

【図 7】絶食状態での800mg徐放錠およびキャンプラル（登録商標）666mg錠の経口用量の投与後の、算術平均のアカンプロサートの血漿中濃度・時間特性を示す図である（線形目盛）。

【図 8】空腹および非空腹状態で錠剤を投与された対象のG I管内の、本明細書に記載される錠剤のガンマシンチグラフィ画像を示す図である。 10

【図 9】空腹および非空腹状態で錠剤を投与された対象のG I管内の、本明細書に記載される錠剤のガンマシンチグラフィ画像を示す図である。

【図 10】異なる形態の実施例3の錠剤の拡散動態が類似していることを示す図である。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0042】

アカンプロサート（ビスマセチルホモタウリン、[3-(アセチルアミノ)-1-プロパンスルホン酸]、N-アセチルホモタウリン）は、グルタミン酸系およびGABA系神経伝達の両方に影響を及ぼす。アカンプロサートは高い可溶性および低い透過性を有する化合物であり、バイオ医薬品分類システム（BCS）のクラスIIである。BCSクラスII化合物のバイオアベイラビリティは低い傾向がある。なぜなら、かかる化合物の吸收は拡散（これは低い透過性ゆえに低速で非効率的である）によって、または腸粘膜細胞の膜中の特殊化した輸送体（これは存在しないかもしれません、その化合物に不良に結合するかもしれません、または容易に飽和するかもしれません、これはゼロ次動態を意味する）によって起こるからである。アカンプロサートは一部の国ではアルコール依存症の治療（具体的には、現在は禁酒中のアルコール依存患者のアルコール渴望の抑制）のために認可されている。アカンプロサートはアルコール依存症を治療することについては限定された効果を有する。一部の対照研究は有効性を示せず、現場でのその薬物の採用は普及していない。 20

##### 【0043】

アカンプロサートは、そのカルシウム塩の形態で一般に用いられる。アカンプロサートの他の医薬的に許容される塩も用いられ得る。かかる塩は、アルカリ金属（例えばナトリウムまたはカリウム）などの無機塩基のアカンプロサート塩、マグネシウムなどの他のアルカリ土類金属の塩、有機塩基（例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン）の塩を含む。当然のことながら、本明細書に記載される方法、使用、および組成物において、そのアカンプロサートカルシウムは、任意の他の塩またはアナログ（例えば、N-アセチルホモタウリンナトリウム、N-アセチルホモタウリンマグネシウム、N-アセチルホモタウリンリチウム、またはN-アセチルホモタウリンの任意の他の形態の1つ以上の同じミリグラム用量および/または遊離酸相当用量）によって代用され得るか、またはそれらと一緒に含まれ得る。別様に示されない限り、アカンプロサートはアカンプロサートカルシウムを指す。しかしながら、本開示はアカンプロサートカルシウムに限定されず、アカンプロサートの他の医薬的に許容される塩、例えば上に記載されたものが、アカンプロサートカルシウムを代用するために用いられ得る。 30

##### 【0044】

上に記載された通り、米国において現在市販されているアカンプロサートカルシウムの腸溶コーティング剤形は商品名キャンプラル（登録商標）で販売されており、他国では種々の他の商品名（例えばAotai（商標）、レグテクト（商標））で販売されている。各キャンプラル（登録商標）錠は333mgのアカンプロサートカルシウムを含有し、これは300mgアカンプロサートと同等である。これらの錠剤は腸溶コーティング錠として製剤されており、表示用量は2錠1日3回である。ラベルにはキャンプラル（登録商標）を食事と一緒に服用することが、そのバイオアベイラビリティを損なうと記載されてい 40

るが、ラベルはこの薬物が食事と別に服用されることを命じていない。

#### 【0045】

先に記載された通り、本明細書の実施形態は、アカンプロサートの改善された製剤、さらにはそれを用いる方法に全体として関する。一部の実施形態は、種々の意外な利点を提供する製剤の新規のクラスの意外で驚くべき発見に関し、それらは本明細書においてより詳しく論じられる。一部の態様において、改善された製剤および方法は、種々の障害を治療するためのアカンプロサートの使用を可能にし得るとともに、次の1つ、それ以上を（それらに限定されることなしに）可能にする。（1）同じ治療有効性の非空腹または空腹状態における組成物の使用（これは新規の発見である）、（2）より少ない合計1日用量、より少ない投与回数／日、および／またはより少ない錠数／投与の使用（これは、より優れたコンプライアンスおよびより優れた有効性をもたらし得る）、（3）より頻繁でないおよび／またはより重度でない胃腸系の副作用、ならびに（4）別の薬物との合剤としてのアカンプロサート（またはN-アセチルホモタウリンの別の薬理学的に許容される塩）の使用（これは、本発明の組成物および方法以前には可能または実施可能ではなかった）。組成物および方法はさらに詳細に本明細書に記載される。

10

#### 【0046】

##### <定義>

本明細書において用いられる用語「対象」または「患者」はヒトなどの任意の動物を指す。

#### 【0047】

用語「治療すること」、「治療する」、「治療」などは、疾患、障害、または状態に伴う1つ以上の症状の緩和または除去、疾患、障害、または状態（その症状を含む）のさらなる進行または悪化の停止または減速、あるいは疾患、障害、または状態の防止または予防（例えば、疾患、障害、または状態の素因を有することが明らかであるが未だ疾患、障害、または状態であると診断されてはいない対象の、疾患、障害、または状態のリスクを減らすか、または発症を遅らせること）の任意のものあるいは全てを指す。例えば遅発性ジスキネジア（TD）に関しては、治療は、TDの症状（例えば不随意の不規則律動運動）の緩和、または疾患の進行を停止もしくは減速させること（不随意の不規則律動運動の減少または終了によって測定される）、または患者の加齢もしくは抗精神病薬の中止に関する症状の悪化を防止すること、またはTDの防止もしくは予防、例えば抗精神病薬もしくは他のドーパミン受容体遮断薬をある期間使用している対象のTDの発症または悪化のリスクを減らすことを含み得る。

20

#### 【0048】

明細書および特許請求の範囲において用いられる場合、単数形「a」、「an」、および「the」は文脈が明らかに別様に示さない限り複数の参照物を含む。

30

#### 【0049】

本明細書において用いられる場合、用語「を含む」は、組成物および方法が記載された要素を含むが、他のものを除外しないということを意味することが意図されている。「から本質的になる」は、組成物および方法を定義するために用いられるときには、意図された目的に用いられたときに、組み合わせにとって何らかの本質的な重要性がある他の要素を除外することを意味する。したがって、本明細書において定義される要素から本質的になる組成物は、微量の汚染物質または不活性な担体を除外しない。「からなる」は、他の成分および実質的な方法のステップの微量の要素よりも多くを除外することを意味する。それらの移行句のそれぞれによって定められる実施形態は本発明の範囲内である。

40

#### 【0050】

記載された数値と接続されて本明細書において用いられる用語「約」は、記載された数値の±10%、±5%、または±1%以内の値を指す。

#### 【0051】

用語「実質的に」は、参照値の80%～120%、もしくは90%～110%、もしくは95%～105%の範囲、またはその間の任意のサブ値もしくは部分範囲を意味する。

50

## 【0052】

値（例えば放出速度）を記載するときの用語「実質的に同等」または「実質的に同じ」などは、同じ相対的時点において値が1%～20%またはその間の任意のサブ値もしくは部分範囲（例えば、5%、10%、20%など）を超えて異なるということを意味する。例えば、pH 1.0 溶液中の組成物の放出速度がpH 4.5 溶液中の組成物の放出速度の約80%～120%である（組成物が溶液に添加された時点から計算して同時点で測定）ときには、組成物は実質的に同等な放出速度をpH 1.0 およびpH 4.5 においてその特定の時点において有することになる。組成物が同等な放出速度をpH 1.0 およびpH 4.5 において測定の範囲の全時点の90%以上において有する場合には、組成物は同等な放出特性をpH 1.0 およびpH 4.5 において有すると言われる。一部の実施形態において、PK特性（例えば $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、またはAUC）を記載するときには、2つの値は、生物学的同等性の定義（規制当局、例えば米国食品医薬品局（FDA）、欧洲医薬品審査庁（EMA）、および豪州薬品・医薬品行政局（TGA）によって示される）を満たす場合には、実質的に同じであると見なされる。

10

## 【0053】

用語「実質的に完全」は、各寸法が対応する元寸法の80%～120%、または90%～110%、もしくは95%～105%の範囲、またはその間の任意のサブ値もしくは部分範囲であるという点で、組成物（例えば丸剤または錠剤）の形状およびサイズが、組成物の元の形状およびサイズと実質的に同じままに留まっているということを意味する。

20

## 【0054】

用語「AUC」は、アカンプロサートが投与された対象のある部位または組織（例えば血液もしくは血漿、または適宜別の体液、例えば脳脊髄液）における、経時的なアカンプロサートの濃度のグラフの「曲線下面積」の略語である。

## 【0055】

用語「 $C_{max}$ 」は、アカンプロサートが投与された対象のある部位または組織（例えば血液もしくは血漿、または適宜別の体液）における、アカンプロサートの最大の観察された濃度を指す略語である。

## 【0056】

用語「 $T_{max}$ 」は、アカンプロサートが投与された対象のある部位または組織（例えば血液もしくは血漿、または適宜別の体液）において、アカンプロサートの最大の観察された濃度に到達した時点を指す略語である。

30

## 【0057】

用語「 $T_{1/2}$ 」は、任意のさらなる薬物の投与の非存在下で、血液または血漿中の（または適宜別の体液中の）アカンプロサートの濃度がその初期値の1/2まで低下するのに必要な期間を指す略語である。

## 【0058】

別様に定められていない限り、本明細書において用いられる種々のインビトロの溶解の値および薬物動態の値（例えばAUC、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$ 、放出速度など）は対象の典型的な集団の平均値である。当業者には当然のことながら、具体的な個々の対象の値は変動し得る。

40

## 【0059】

用語「他の薬物」は、何らかのヒトへの投与について任意の規制当局（例えばFDA、EMA、およびTGA）によって認可されているかまたは認可されるであろう任意の化合物または組成物を指す。一部の実施形態において、他の薬物はアカンプロサートが禁忌ではない。一部の実施形態において、他の薬物は、アカンプロサートが治療することが意図されている疾患の治療のための薬物である。

## 【0060】

本明細書において用いられる用語「信頼区間」または「CI」はその通常の意味を有し、例えば規制当局（例えばFDA、EMA、およびTGA）によって生物学的同等性を定義するのに用いられる。信頼区間は区間ににあるケースのパーセンテージによって定めら

50

れる。

#### 【0061】

用語「非空腹状態」は、対象の胃内に食事が存在し、胃内に食事がないときと比較して製剤からのアカンプロサートの放出および／または吸収が影響され得るという対象の状態を指す。一部の実施形態において、非空腹状態は、食事摂取の始めから食事摂取の約2時間後までの時間、例えば食事摂取中、食事摂取の直後、食事摂取の約30分後、食事摂取の約1時間後、食事摂取の約1.5時間後、もしくは食事摂取の約2時間後、または2つの数字の任意のものの間の任意の時間（端点を含む）の対象の状態である。本明細書において用いられる場合、食事摂取は、食事の相当量（例えば、体積または全消費カロリー数に基づいて、対象の通常の食事の少なくとも1/3）を消費することを指す。

10

#### 【0062】

用語「空腹状態」は、対象の胃内に残存する食事が実質的でないという対象の状態を指す。一部の実施形態において、空腹状態は、食事摂取の約2～3時間後から次の食事摂取の約30分前までの時間、例えば食事摂取の3時間後、食事摂取の3.5時間後、食事摂取の4時間後、もしくは次の食事摂取の30分前、または2つの数字の任意のものの間の任意の時間（端点を含む）の対象の状態である。

20

#### 【0063】

##### < 製剤 >

すでに上に記載された通り、種々の実施形態が、アカンプロサートを含む製剤に関する。例えば、一部の実施形態は、アカンプロサートカルシウムまたはその別の医薬的に許容される塩を含む単位剤形（unit dosage form）および医薬組成物、ならびにそれを用いる治療の方法に関する。

30

#### 【0064】

アカンプロサートの十分な脳内レベルは、ある種の障害（例えば禁酒中のアルコール中毒者の渴望または神経精神系の障害、例えば遅発性ジスキネジア、および他の運動障害）を治療するために必要である。しかしながら、それらの状態の治療効果に必要な脳内レベルは、多くの対象においては、2～4グラム以上の合計1日用量を与えることなしに既存の製剤（市販されている製剤（キャンプラル（登録商標））など）を用いて達成することが難しい。1日3回（TID）投与された場合には、キャンプラル（登録商標）のこの1日用量は2～4錠の333mg錠／投与を必要とすることになる。かかる用量は負担であり、治療アドヒアランスの問題を生ずる。さらに、既存の剤形（dosage form）は不良な胃腸系の（GI）忍容性を有し、患者は恶心、嘔吐、および下痢を訴え、多くは副作用ゆえに薬物を中断するか、または不定期に服用する。例えば、添付文書は、キャンプラル（登録商標）の1332mg／日を服用する患者の10%が下痢を有し、1998mg／日（2錠の333mg錠をTID）を服用する患者の17%が下痢を有し、総計ではキャンプラル（登録商標）を服用した患者の28%がある種のGI副作用を有したと報告している。

30

#### 【0065】

GI刺激を引き起こすキャンプラル（登録商標）を服用することの不良な忍容性は、薬物を食事と一緒に服用することによって改善され得る。しかしながら、キャンプラル（登録商標）製剤の場合には、薬物を食事と一緒に服用することはそのバイオアベイラビリティを約23%、そのC<sub>max</sub>を約42%減少させた。これは、見込まれる治療血中レベルでの薬物の滞留時間に及ぼす、かなりの影響を意味した。別の研究では、キャンプラル（登録商標）製剤が非空腹状態で服用されたときには、最初の48時間のバイオアベイラビリティおよびC<sub>max</sub>が両方とも、空腹状態よりも平均で約41%減少したことが見いだされた。特に、かなり減少したC<sub>max</sub>の結果として、キャンプラル（登録商標）製剤の通常の用量が非空腹状態で投与されたときには、アカンプロサートの血漿中濃度は治療有効範囲内にならないかもしれない。それらの因子の全てが、キャンプラル（登録商標）が神経精神系の状態の治療にとってアカンプロサートの理想的とはほど遠い製剤であることをもたらしている。

40

50

## 【0066】

本明細書の一部の実施形態は、薬物の十分な中枢神経系(CNS)レベルを達成し得、良好に忍容され、1日1回または2回投与され得るアカンプロサートの製剤に関する。一部の態様において、製剤は1つの丸剤または錠剤の1日1回または2回の投与を可能にする。一部の態様において、製剤は1錠中にアカンプロサートカルシウムの333mg超または500mg超を含み得る。かかる製剤は大量のアカンプロサートを含有し得るが、それでも容易に嚥下され得、および/または良好なGI忍容性を有し得る。

## 【0067】

したがって、本明細書に記載される一部の実施形態は、例えば、アカンプロサートカルシウムの333mg超または500mg超を有し、嚥下され得る適当なサイズを有する丸剤または錠剤として好適な製剤の、驚くべき意外にも有効な発見に関する。かかる実施形態は、物理的完全性および望ましい放出動態を有する最小質量および体積の丸剤または錠剤を提供する添加剤の組み合わせを含む。驚くべきことに、嚥下するのに十分小さい錠剤中にアカンプロサートカルシウムの800mg以上まで(例えば1.5g)を含むかかる組成物は、それらの完全性を十分な期間維持し、時間の平方根に実質的に等しい速度で有効成分を放出する製剤を用いて得られる。

10

## 【0068】

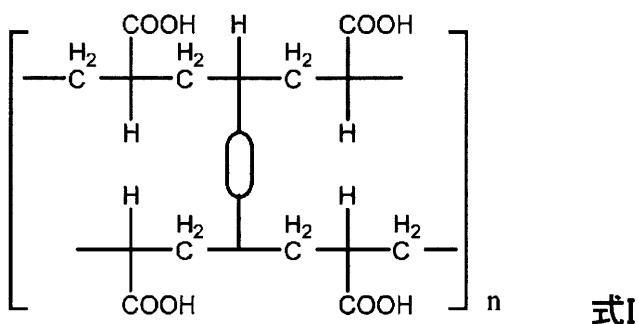
一部の実施形態において、製剤はポリマ(例えばポリアクリル酸ポリマ、好ましくはカルボマ)を含む。上に記載の通り、カルボマは、例えばポリアルコールのアリルエーテルによる種々の架橋度のアクリル酸ポリマを含む。

20

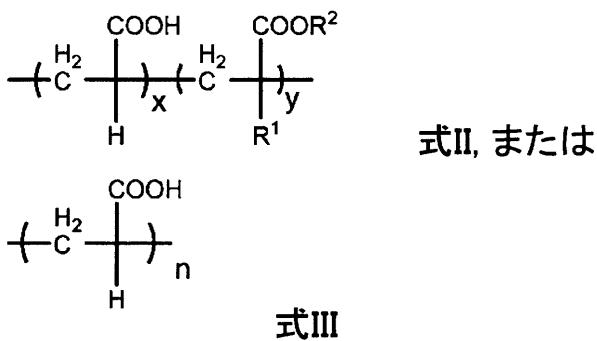
## 【0069】

一部の実施形態において、カルボマは、

## 【化1】



30



40

のように表され得る。

## 【化2】



はアルキレン、アリルスクロース、またはアリルペンタエリトリトルなどの架橋基であり、各R<sup>1</sup>は独立して水素またはCH<sub>3</sub>であり、各R<sup>2</sup>は独立して水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、x、y、およびnは独立して整数であり、45億までの分子量を有するポリマを生ずるほどに大きくあり得る。式IIおよびIIIは架橋基(例えばアルキレ

50

ン、アリルスクロース、またはアリルペンタエリトリトール)によって架橋され得る。

**【0070】**

一部の実施形態において、カルボマの平均分子量は約10,000~1,000,000、例えば約10,000、50,000、100,000、200,000、500,000、700,000、1,000,000、または値の2つの間の任意の範囲(端点を含む)である。一部の実施形態において、nは500~5000、1000~2000、2000~3000、3000~4000、もしくは4000~5000の整数、またはその間の任意の値もしくは部分範囲である。

**【0071】**

市販カルボマの例は、カルボポール(登録商標)ポリマと呼ばれるものを含む(米国Lubrizol社から入手可能)。新規の製剤に含まれ得るカルボポール(登録商標)化合物のいくつかの限定しない例は、商標カルボポール(登録商標)971P(カルボキシポリメチレン、カルボマホモポリマA型。ペンタエリトリトールのアリルエーテルによって低度に架橋されている)およびカルボポール(登録商標)974P(カルボキシポリメチレン、カルボマホモポリマB型。ペンタエリトリトールのアリルエーテルによって高度に架橋されている)で入手可能なものである。製剤はさらなる添加剤および成分をさらに含み得る。カルボキシメチルセルロース(CMC)などのさらなるポリマが任意選択で含まれ得る。

**【0072】**

それに限定されることなしに、かかる製剤が驚くべきことに意外にも多くの利点を提供し得るということは注目に値する。例えば、一部の限定しない態様において、製剤はアカンプロサートの投与を食事と一緒にまたは別に、あるいは非空腹または空腹状態で可能にし、治療有効性の同じ期待度を有する。一部の限定しない態様において、製剤は実質的に同等な薬物動態および治療有効性の実質的な同等性を提供し得る。既存の製剤は食事の存在下ではバイオアベイラビリティのかなりの(例えば23%以上の)減少を有すると報告されており、これがより不良な治療有効性をもたらし得るという事実を鑑みると、かかる発見は極めて意外である。本明細書において報告される健康な男性ボランティアのキャンプラル(登録商標)の薬物動態研究のデータは、非空腹状態におけるバイオアベイラビリティの23%の報告された減少が、臨床的関心のある集団による過小評価であり得ることを示唆している。

**【0073】**

したがって、一態様において、本明細書に記載される技術は、アカンプロサートの医薬的に許容される塩の1.5グラムまでとカルボマポリマとを含む医薬組成物の単位用量を提供する。一部の実施形態において、アカンプロサートの医薬的に許容される塩はアカンプロサートカルシウムである。剤形は経口形態(例えば丸剤または錠剤または患者によって嚥下され得る任意の他の実施形態)であり得る。

**【0074】**

一部の実施形態において、組成物は、アカンプロサートまたはその医薬的に許容される塩の例えば約400mg~1500mgまたは約600mg~1500mg(または任意の2つの数字の間の任意の値もしくは範囲。端点を含む)を含み得る。例えば、アカンプロサート(またはその医薬的に許容される塩)の量は約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mgであり得る。一部の実施形態において、医薬組成物の単位用量はアカンプロサートまたはその医薬的に許容される塩の約1000mg未満を含み得る。

**【0075】**

一部の実施形態において、アカンプロサートカルシウムまたはその別の医薬的に許容される塩は、組成物の総重量の約20%~約95%(またはそれらの数字の間の任意の値もしくは範囲。端点を含む)である。一部の実施形態において、アカンプロサートカルシウムまたはその別の医薬的に許容される塩は、組成物の総重量の約20%、約30%、約4

10

20

30

40

50

0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 7 2 %、約 7 5 %、約 8 0 %、もしくは約 9 0 %、または数字の任意の 2 つの間の任意の値もしくは範囲（端点を含む）である。

#### 【 0 0 7 6 】

上に記載された通り、一部の実施形態においてカルボマポリマは架橋ポリアクリル酸である。一部の実施形態においてカルボマポリマはカルボマホモポリマ A 型である。一部の実施形態においてカルボマポリマはカルボマホモポリマ B 型である。一部の実施形態において、カルボマは、約 4 , 0 0 0 ~ 約 3 9 , 4 0 0 、または約 4 , 0 0 0 ~ 約 1 1 , 0 0 0 、または約 2 9 , 4 0 0 ~ 約 3 9 , 4 0 0 c P の粘度を pH 7 . 3 ~ 7 . 8 の 0 . 5 w t % 水溶液として有するカルボマである。一部の実施形態においてカルボマポリマはカルボポール（登録商標）9 7 1 P であり、米国 Lubrizol 社から入手可能である。一部の実施形態においてカルボマポリマはカルボポール（登録商標）9 7 4 P であり、米国 Lubrizol 社から入手可能である。10

#### 【 0 0 7 7 】

一部の実施形態において、医薬組成物の単位用量は、絶食状態において 1 ~ 4 時間、非空腹状態において 2 ~ 5 時間の  $T_{max}$  を、組成物が投与されたヒトに提供する量でカルボマを含む。

#### 【 0 0 7 8 】

一部の実施形態において、カルボマポリマは、組成物の総重量の約 1 % ~ 約 3 0 %（またはその間の任意の値もしくは範囲。端点を含む）で存在する。一部の実施形態において、ポリアクリル酸ポリマまたはカルボマポリマは、組成物の総重量の約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 1 0 %、約 1 1 %、約 1 2 %、約 1 3 %、約 1 4 %、約 1 5 %、約 1 6 %、約 1 7 %、約 1 8 %、約 1 9 %、約 2 0 %、約 2 1 %、約 2 2 %、約 2 3 %、約 2 4 %、もしくは約 2 5 %、または数字の任意の 2 つの間の任意の値もしくは範囲（端点を含む）で存在する。20

#### 【 0 0 7 9 】

一部の実施形態において、医薬組成物の単位用量はカルボマポリマの約 1 0 m g ~ 約 3 0 0 m g（またはその間の任意の値もしくは範囲。端点を含む）を含む。一部の実施形態において、単位用量は、カルボマポリマの約 1 0 m g、約 2 0 m g、約 3 0 m g、約 4 0 m g、約 5 0 m g、約 6 0 m g、約 7 0 m g、約 8 0 m g、約 9 0 m g、約 1 0 0 m g、約 1 1 0 m g、約 1 2 0 m g、約 1 3 0 m g、約 1 4 0 m g、約 1 5 0 m g、約 1 6 0 m g、約 1 7 0 m g、約 1 8 0 m g、もしくは約 2 0 0 m g、または数字の任意の 2 つの間の任意の範囲（端点を含む）を含む。30

#### 【 0 0 8 0 】

一部の実施形態においては、アカンプロサートカルシウムまたはその別の医薬的に許容される塩の約 1 5 0 0 m g までとカルボマポリマの有効量とを含む医薬組成物の単位用量が提供され、ヒトへの単位用量の投与後のヒトの血漿曝露は、8 時間で少なくとも 1 0 0 n g / m L であり、6 時間で少なくとも 2 5 0 n g / m L である。一部の実施形態において、血漿曝露は、8 時間で少なくとも 1 5 0 n g / m L、8 時間で少なくとも 2 0 0 n g / m L、8 時間で少なくとも 2 5 0 n g / m L、もしくは 6 時間で少なくとも 3 0 0 n g / m L、または血漿曝露値の任意の 2 つの間の範囲である（端点を含む）。40

#### 【 0 0 8 1 】

一部の実施形態において、組成物の単位用量は空腹状態で投与され得る。一部の実施形態において、組成物の単位用量は非空腹状態で投与され得る。一部の実施形態において、非空腹または空腹状態のどちらかの投与は具体的に除外され得る。一部の実施形態において、単位用量は治療目的で非空腹または空腹状態で投与され、対象は食事と一緒に、食事摂取のすぐ後に（例えば食事摂取の 3 0 、 6 0 、または 1 2 0 分後以内に）投与され得る。一部の実施形態においては、例えば食事摂取の少なくとも 2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、1 0 時間、1 1 時間、1 2 時間以上50

後、またはその間の任意の時間に投与され得る。一部の実施形態において、組成物の単位用量は一晩絶食後に投与される。一部の実施形態において、組成物の単位用量は、食事摂取の30分前、食事摂取の1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間以上前、またはその間の任意の時間に投与され得る。

#### 【0082】

一部の実施形態において、製剤は、非空腹または空腹状態で、食事と一緒にまたは別に、あるいは上に記載されたどの時間に投与されたかどうかにかかわらず、アカンプロサートの実質的に同じ（生物学的に同等な）放出特性を提供する。

#### 【0083】

一部の実施形態においては、アカンプロサートまたはN-アセチルホモタウリンの別の医薬的に許容される塩の約20重量%～約90重量%と約1時間～約6時間のアカンプロサートの血漿中 $T_{max}$ を提供するのに十分なカルボマポリマの量とを含む組成物が提供される。一部の実施形態においては、アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約800mgまで（これは組成物の総重量の約20重量%～約90重量%である）と約200ng/mL～約500ng/mLのアカンプロサートの血漿中 $C_{max}$ を提供するのに十分なカルボマポリマの量とを含む組成物が提供される。一部の実施形態においては、アカンプロサートの医薬的に許容される塩の約1200mgまで（これは組成物の総重量の約20重量%～約90重量%である）と約200ng/mL～約750ng/mLのアカンプロサートの血漿中 $C_{max}$ を提供するのに十分なカルボマポリマの量とを含む組成物が提供される。

10

20

30

40

#### 【0084】

一部の実施形態において、単位用量または医薬組成物は膨潤性の親水性ポリマをさらに含み得る。かかるポリマは水と接触したときに溶解するよりもむしろ膨潤する。膨潤性の親水性ポリマの例はセルロースのハイドロコロイド、例えばメチルセルロース（M C）、ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）、ヒドロキシメチルセルロース（H P M C）、ヒドロキシエチルセルロース（H E C）、カルボキシメチルセルロース（C M C）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（N a C M C）、およびカルボキシエチルセルロース（C E C）、またはその混合物を含む。一実施形態において膨潤性の親水性ポリマはカルボキシメチルセルロースである。

30

#### 【0085】

ある実施形態において、単位用量または医薬組成物はクロスカルメロース（c r o s s c a r m e l l o s e）などの懸濁剤をさらに含む。

#### 【0086】

一部の実施形態において、製剤は1つ以上の吸収促進剤を含まない。一部の実施形態において、吸収促進剤は、ポリソルベート、ポリオキシエチレンおよびアルキルのエーテル、ポリオキシエチレンおよび脂肪酸のエステル、脂肪族アルコール、胆汁酸、および医薬的に許容されるカチオンとのそれらの塩、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルカノールおよび脂肪酸のエステル、ポリオールおよび脂肪酸のエステル（そのポリオールは2～6つのヒドロキシル基を含む）、およびポリグリコリストードグリセリドから選択される1つ以上の脂質物質であり得る。一部の実施形態において、吸収促進剤は8よりも大きい親水性親油性バランス（H L B）値を有する。当然のことながら、一部の実施形態において、製剤は吸収促進剤（1つ以上の本明細書に記載される吸収促進剤を含む）を具体的に除外し得る。

#### 【0087】

単位用量または医薬組成物はエラストマをさらに含み得る。好適なエラストマは当分野において公知であり、熱可塑性ポリウレタンエラストマまたは熱可塑性ポリカーボネート-ウレタン、例えばCarbosil（登録商標）（米国DSM-Biomedicalからいくつかの形態で入手可能な熱可塑性シリコーンポリカーボネートポリウレタン）を含む。

#### 【0088】

50

単位用量または医薬組成物は滑剤をさらに含み得る。好適な滑剤は当分野において公知であり、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、フュームド二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、コーンスター<sup>チ</sup>、炭酸マグネシウム、アスペスト不含有タルク、ステアリン酸金属塩、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム(MGST)、ステアリン酸亜鉛、stea<sup>r</sup>owet-C(商標)、澱粉、スター<sup>チ</sup>1500、ラウリル硫酸マグネシウム、および酸化マグネシウム、またはその混合物を含む。一実施形態において滑剤はコロイド状二酸化ケイ素である。一部の実施形態において、コロイド状二酸化ケイ素は組成物中に0.01～約10.0%w/w、約0.05～約5.0%w/w、約0.02～約3.0%w/w、または約0.1～約1.5%w/wの量で存在する。

## 【0089】

10

単位用量または医薬組成物は潤滑剤をさらに含み得る。好適な潤滑剤は当分野において公知であり、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、水添植物油、ベヘン酸グリセリル、およびポリエチレングリコール、またはその混合物を含む。一実施形態において滑剤はステアリン酸マグネシウムである。一部の実施形態において、ステアリン酸マグネシウムは組成物中に約0.01～約10.0%w/w、約0.1～約5.0%w/w、約0.2～約3.0%w/w、または約0.25～約1.5%w/wの量で存在する。

## 【0090】

単位用量または医薬組成物は、崩壊剤または補助的な結合剤をさらに含み得る。好適な崩壊剤は当分野において公知であり、クロスカルメロース(cross carmellose)ナトリウム、グリコール酸ナトリウム澱粉、クロスポビドン、微結晶セルロース、

化澱粉、コーンスター<sup>チ</sup>、アルギン酸、およびイオン交換樹脂を含む。一実施形態において崩壊剤はスター<sup>キ</sup>ャップ(登録商標)1500(世界的に認められた添加剤、コーンスター<sup>チ</sup>、および化澱粉のコプロセッシング混合物。米国Colorconから入手可能)である。

## 【0091】

20

一部の実施形態において、単位用量または医薬組成物は、カルボマなどの高分子量膨潤性ポリマ(例えばカルボポール974P(登録商標)またはカルボポール971P(登録商標))と、微結晶セルロース(例えばAvicel-PH102またはAvicel-PH10)、カルボキシメチルセルロース(例えばCMC-7HF)、ビニルピロリドン、ポビドンK-90、二酸化ケイ素(例えばCabosil)、コロイド状二酸化ケイ素、フュームド二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、炭酸マグネシウム、アスペスト不含有タルク、タルク、ステアリン酸金属塩、クエン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、澱粉(例えばスター<sup>キ</sup>ャップ1500)、スター<sup>チ</sup>1500、ラウリル硫酸マグネシウム、酸化マグネシウム、および水から選択される1つ以上の添加剤とを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる。一実施形態において、微結晶セルロースは、約5～約40%重量/重量(w/w)の量、例えば約5、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、または値の任意の2つの間の任意の範囲(端点を含む)で存在する。一部の実施形態において、コロイド状二酸化ケイ素、クエン酸、カルボキシメチルセルロース、澱粉、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ビニルピロリドン、および二酸化ケイ素のそれぞれは、存在する場合には、組成物中に0.01～約10.0%w/w、約0.05～約5.0%w/w、約0.02～約3.0%w/w、または約0.1～約1.5%w/wの量で存在する。

30

## 【0092】

40

単位用量または医薬組成物は、錠剤、フィルムコーティング錠、丸剤、ゲルキャップ、キャップレット、またはビーズの形態で提供され得る。一実施形態において、組成物は円盤形状の錠剤の形態である。一実施形態において、組成物は橢円形状の錠剤の形態である。一実施形態において組成物は縦長形状の錠剤の形態である。

## 【0093】

50

一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は1つ以上の他の薬物、例

えは第一世代抗精神病薬、第二世代抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（S S R I）、またはセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（S N R I）をさらに含む。一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は1つ以上の他の薬物（例えば第一世代抗精神病薬、第二世代抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、またはセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬）と一緒に投与され得る。

#### 【0094】

例えば、本明細書に記載される組成物は少なくとも第2の薬物をさらに含み得るかまたは一緒に投与され得、第2の薬物は抗精神病（神経弛緩）薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（S S R I）、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（S N R I）、S S R IまたはS N R I以外の抗うつ薬、S S R IまたはS N R I以外の抗不安薬など、または制吐薬のメトクロラミドの1つ以上を含む。抗精神病薬は例えば第一または第二世代抗精神病薬であり得る。第一または第二世代抗精神病薬は、例えばチオリダジン、クロルプロマジン、チオチキセン、トリフルペラジン、フルフェナジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、ロキサピン、モリンドン、アリピプラゾール、アセナピン、イロペリドン、ルラシドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン、などの1つ以上であり得る。S S R IまたはS N R Iは、例えば、シタロラム、デスベンラファキシン、デュロキセチン、エスシタロラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルナシプラン、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、などの1つ以上であり得る。製品は、例えば、アカンプロサートおよび少なくとも1つの第2の薬物を含むか、それらからなるか、または本質的になる1剤形単位を含み得る。

10

20

30

#### 【0095】

一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は1つ以上の他の薬物をさらに含み、チオリダジン、クロルプロマジン、チオチキセン、トリフルペラジン、フルフェナジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、ロキサピン、モリンドン、アリピプラゾール、アセナピン、イロペリドン、ルラシドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン、シタロラム、デスベンラファキシン、デュロキセチン、エスシタロラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルナシプラン、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、もしくはメトクロラミド、またはその組み合わせからなる群から選択される。一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、チオリダジン、クロルプロマジン、チオチキセン、トリフルペラジン、フルフェナジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、ロキサピン、モリンドン、アリピプラゾール、アセナピン、イロペリドン、ルラシドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン、シタロラム、デスベンラファキシン、デュロキセチン、エスシタロラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルナシプラン、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、もしくはメトクロラミド、または他の本明細書に記載される薬物、またはその組み合わせからなる群から選択される1つ以上の他の薬物と一緒に投与される。

30

#### 【0096】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるアカンプロサートの組成物はプラゾシンをさらに含む。一部の実施形態において、プラゾシンは約1mg～15mgの量、例えば約1mg、5mg、10mg、もしくは15mg、または任意の2つの値間の任意の範囲である。一部の実施形態において、アカンプロサートは約400mg～1500mg、例えば約400mg、500mg、800mg、1000mg、1300mg、もしくは1500mg、または任意の2つの値間の任意の範囲の量である。プラゾシン（商品名M in i p r e s s（登録商標）、V a s o f l e x（登録商標）、P r e s s i n（登録商標）、またはH y p o v a s e（登録商標））は交感神経遮断薬であり、高血圧ならびに不安、P T S D、およびパニック障害を治療するために用いられる。アドレナリン遮断薬であり、1受容体に特異的である。プラゾシンを本明細書に記載されるアカンプロサート徐放製剤と組み合わせることは、その中枢神経系（C N S）レベルをその全身レベルと比較して向上させ得る。なぜならプラゾシンはA B C G 2排出ポンプの基質であり阻

40

50

害剤でもあり、A B C G 2 排出ポンプはプラゾシンのC N S レベルを決定するからである。向上したC N S レベルは、プラゾシンの治療の初期に見られる低血圧を低減し得、プラゾシンの食事の影響を軽減し、またはプラゾシンの有効性を改善する。

【0097】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるアカンプロサートの組成物は第二世代神経弛緩薬（例えばラモトリギン、クエチアピン、神経弛緩薬）をさらに含む。

【0098】

一部の実施形態において、組成物は1つの組成物（例えば各層が1つの薬物を含む二層組成物）中にある。

【0099】

単位用量または医薬組成物は当分野において公知の方法によって（例えば溶融ペレット化、溶融造粒、または溶融押出技術によって）調製され得る。

10

【0100】

単位用量または医薬組成物は、コーティングをさらに含み得る。錠剤のための多くのコーティングが当分野において一般公知であり、任意の好適なコーティングが用いられ得る。

【0101】

本明細書に記載される単位用量または医薬組成物は、任意選択で1つ以上のコーティングによってコーティングされ得る。一部の実施形態において、第2の薬物をさらに含む本明細書に記載される徐放製剤は、アカンプロサートの通過を自由に許すコーティングを含有し得るが、第2の薬物の放出を制限および制御する。例えば、（例えば胃腸液に曝露されたときに）第2の薬物のpH依存的またはpH非依存的な放出を可能にするコーティングが加えられ得る。pH非依存的コーティングが望ましいときには、コーティングは、GI管などの周囲液中のpH変化にかかわらず最適な放出を達成することを助けるように設計される。

20

【0102】

セルロース系材料およびポリマ（アルキルセルロースを含む）は、基質、例えば丸剤、錠剤などをコーティングするのに十分に好適な徐放材料である。

【0103】

別の実施形態において、コーティングは医薬的に許容されるアクリルポリマを含み得る。

30

【0104】

<キット>

別の態様においては、アカンプロサートカルシウムまたは本明細書に記載されるアカンプロサートの別の医薬的に許容される塩を含む組成物と、食事と一緒にまたは別に組成物を投与することのラベル表示とを含むキットが提供される。

【0105】

別の態様においては、アカンプロサートカルシウムまたは本明細書に記載されるアカンプロサートの別の医薬的に許容される塩を含む組成物と第2の薬物の医薬組成物とを含むキットが提供される。一部の実施形態において、キットは組成物と一緒に投与することのラベル表示をさらに含む。一部の実施形態において、キットは、アカンプロサートカルシウムまたはアカンプロサートの別の医薬的に許容される塩を含む組成物を、食事と一緒にまたは別に投与することのラベル表示をさらに含む。一部の実施形態において、キットは、第2の薬物が食事と一緒に投与され得る場合に、アカンプロサートカルシウムまたはアカンプロサートの別の医薬的に許容される塩を含む組成物を、食事と一緒に投与することのラベル表示をさらに含む。一部の実施形態において、キットは、第2の薬物が食事と別に投与され得る場合に、アカンプロサートカルシウムまたはアカンプロサートの別の医薬的に許容される塩を含む組成物を、食事と一緒に投与することのラベル表示をさらに含む。一部の実施形態において、キットは、アカンプロサート組成物の単位用量と第2の薬物の組成物の付属する用量とを含むプリスター・パックである。かかるパッケージは

40

50

第2の薬物の用量の最適化を容易にすると考えられる。

【0106】

一部の実施形態において、第2の薬物はプラゾシンである。

【0107】

一部の実施形態において、第2の薬物は1つ以上の抗精神病（神経弛緩）薬、例えば第一または第二世代抗精神病薬である。第一世代抗精神病薬はクロルプロマジン、クロルプロチキセン、レボメプロマジン、メソリダジン、ペリシアジン、チオリダジン、ロキサピン、モリンダン、ペルフェナジン、チオチキセン、ドロペリドール、フルベンチキソール、フルフェナジン、ハロペリドール、ピモジド、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、およびズクロベンチキソールを含む。第二世代抗精神病薬はアミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、クロザピン、イロペリドン、ルラシドン、メルペロン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、ジプラシドン、およびゾテピンを含む。10

【0108】

一部の実施形態において、第2の薬物は1つ以上の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、例えばシタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリンである。

【0109】

一部の実施形態において、第2の薬物は1つ以上のセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）、例えばビシファジン、デスベンラファキシン、デュロキセチン、レボミルナシプラン、ミルナシプラン、シブトラミン、およびベンラファキシンである。20

【0110】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるアカンプロサートの組成物は第二世代神経弛緩薬（例えばラモトリギン、クエチアピン、神経弛緩薬）をさらに含む。

【0111】

一部の実施形態において、上で記載されたキットは、本明細書に記載される任意の用量または投与レジメンに従って、アカンプロサートカルシウムまたはアカンプロサートの別の医薬的に許容される塩を含む組成物を投与することのラベル表示をさらに含む。30

【0112】

<治療の方法>

別の態様においては、かかる治療が必要な患者の疾患、障害、症状、または症候群（例えば神経精神系の障害）を治療する方法が提供され、その患者に本明細書に記載される組成物または組成物の単位用量を投与することを含む。

【0113】

例示的な疾患または障害は、遅発性ジスキネジア（TD）、遅発性ジストニア、遅発性アカシジア、ジストニア、眼瞼痙攣、パーキンソン病の患者のレボドパ誘発性ジスキネジア（LID）、単純チック、トゥレット障害（TS）、強迫性障害（OCD）、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、統合失調症の症状、うつ病、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、脆弱X症候群の自閉症症状、アルコール依存症、耳鳴、および全般性不安障害、ならびに発達障害のある者の反復的および常同的な自傷行動（SIB）（例えば自己咬傷、自己皮膚摘み取り、自己殴打、およびヘッドバンギング）を含む。一部の実施形態において、方法は、神経弛緩、不安、または抗うつ薬を服用する患者の不安および/または激越を低減するためである。一部の実施形態において、方法はアルコール依存症を治療するためである。40

【0114】

一部の実施形態において、方法は、疾患、障害、症状、または症候群の重度を低減させることまたはその発症を減少または遅延させることを含み得る。一部の実施形態において、方法は、治療を受けるべき具体的な患者、群、または患者の集団を治療することまたは選択することを含み得る。例えば、一部の実施形態において、方法は、アカンプロサート

10

20

30

40

50

または本明細書に記載される別の薬物を、食事と一緒に、食事と別、非空腹、または空腹状態で服用する必要がある患者を治療または選択し得る。患者、群、または集団は、例えば、アカンプロサートまたは他の薬物のG I副作用を避ける必要があるかまたは感受性であり、合剤を食事と一緒にまたは別に服用する必要があり、したがってアカンプロサートまたは他の薬物を同じ様式で服用することを欲する者であり得る。一部の実施形態において、患者、群、または集団は、1日あたり服用される錠数を最小化することが必要であるかまたは毎日2~3錠の合計錠数以下によってアカンプロサートの2000mg、1500mg未満またはそれよりも少しを服用することが必要である者であり得る。一部の場合には、患者、群、または集団は、アカンプロサートもしくは他の治療レジメンのノンコンプライアンスに陥りやすい者、またはコンプライアンスを促進するもしくは容易にするためにより少ない錠数または副作用を必要とするレジメンを必要とする者であり得る。さらに別の実施形態において、患者、群、または集団は、神経弛緩薬治療の副作用を回避するかまたはその発症（例えばTDの発症）を遅延させることが必要である患者を含み得る。一部の別の実施形態において、患者、群、または集団は、不安もしくはうつ病を患っている、および/または不安もしくはうつ病の薬を服用しておりTDなどの状態を治療することを必要とする患者を含み得る。

10

20

30

40

50

#### 【0115】

TDは神経系の慢性障害であり、不随意の不規則律動運動（大抵は口、舌、および顔面筋に関わる）を特徴とする。四肢の舞蹈様またはジストニア運動が含まれ得、首または胴のジストニア運動および胴のロッキング運動も含まれ得る。顕著な四肢および胴の運動を有するTDは特に障害的であり、治療することが困難である。TDは遅発性アカシジア（多くの場合に下肢の断続的な落ち着きがない運動として現れる、動こうという抗い難い衝動）を随伴する。TDの別のあり得る随伴症状は呼吸運動の障害であり、不規則呼吸及び主観的息切れ（呼吸ジスキネジア）をもたらす。TDの大部分の症例は神経弛緩薬（抗精神病薬）の長期使用によって引き起こされる。残りはドーパミン遮断薬（例えばメトクロプラミドまたはプロクロルペラジン）の慢性使用によって引き起こされ、それらは恶心および嘔吐を寛解させるかまたは防止するために与えられ、メトクロプラミドの場合には糖尿病性ガストロパレーシスを治療するために与えられる。大部分の症例は原因薬（単数または複数）への数ヶ月または数年の曝露後に生ずるが、それらの薬がTDをわずか数週間の曝露後に誘発した多数の十分に立証された症例が存在する。多くの薬物副作用とは異なり、遅発性ジスキネジアは原因薬が中断されたときに通常は悪化し、状態はその後数ヶ月、数年、またはさらには一生持続し得る。第一世代抗精神病薬による長期治療による遅発性ジスキネジアの有病率は25%超であり、高齢患者ではさらに高い。遅発性ジスキネジアは第二世代抗精神病薬ではかなり低率で起こるが、クロザピン以外のそれらの全ては一部の患者においてTDを引き起こすことが公知である。

#### 【0116】

アカンプロサートまたは本明細書に記載される組成物によって治療され得るさらなる疾患または障害は、レット症候群のジスキネジア運動、ディジョージ症候群のジスキネジア運動、ウィルソン病のジスキネジア運動およびジストニア、ならびに低酸素後ミオクローヌスを含む。一部の症例では、それらの障害の治療がTDを治療するためのものよりも高いアカンプロサートの血漿中濃度を必要とし得るということが考えられる。食事と一緒にまたは別に投与された場合に、高用量のアカンプロサートに対する高い容忍性と併せて、本明細書に記載される組成物が高いアカンプロサートの血漿中濃度を24時間の期間のうち少なくとも数時間提供する能力は、それらの障害の治療を可能にするであろう。

#### 【0117】

一部の実施形態において、組成物は1日1回、2回、または3回投与され得る。一部の実施形態において、方法は、例えば、500mg~4000mg/日のアカンプロサートの合計1日用量をそれが必要な患者に投与することを含み得る。一部の実施形態において、方法は、例えば、患者にアカンプロサートを1000mg~1500mg、または1300mg~1500mg以上の1日用量で、1日1回のスケジュールで、食事と一緒にまた

は別に（非空腹または空腹状態で）投与することを含み得る。一部の実施形態において、方法は、例えば、患者にアカンプロサートを1000mg～1500mg、または1300mg～1500mg以上の1日用量で、1日2回のスケジュールで、食事と一緒にまたは別に（非空腹または空腹で）投与することを含み得る。一部の実施形態において、方法は、例えば、患者にアカンプロサートを800mg～1500mg（またはその間の任意の値もしくは範囲（端点を含む）、例えば1300mg～1500mg）の1日用量で1日1回、食事と一緒にまたは別に（非空腹または空腹で）投与することを含み得る。一部の実施形態において、方法は、例えば患者にアカンプロサートの約4000mg/日を投与することを含み得る。一部の実施形態において、方法は、例えば患者にアカンプロサートを2錠1日2回で投与することを含み得、各錠剤はアカンプロサートの800mg～1000mgを含む。一部の実施形態において、方法は、例えば患者にアカンプロサートを1錠1日3回で投与することを含み得、各錠剤はアカンプロサートの1300mg～1400mgを含む。一部の実施形態において、方法は、例えば患者にアカンプロサートを2錠1日1回で例えば朝に、1錠1日1回で例えば夜（または2錠の投与の約10～14時間前もしくは後）に投与することを含み得、各錠剤はアカンプロサートの1300mg～1400mgを含む。1日1回または2回のアカンプロサート投与はそれぞれ1000mg、1000mg未満、1000mg超、または1400mg以下の用量、例えば200mg～450mg、または350mg～900mg、または900mg～1400mgの用量であり得る。アカンプロサートの投与は、食事と一緒にまたは別に投与されるかどうかにかかわらず忍容される。

10

20

30

40

#### 【0118】

それに限定されることなしに、投与されるときには、アカンプロサートは剤形の1、2、または3単位（例えば1、2、または3錠の丸剤または錠剤）として投与され得る。剤形の1単位または剤形の複数単位は、例えば1500mgまで（例えば1200mg未満）の総重量を有し得る。例えば、本明細書の一部の実施形態において、全単位剤形の重量は400～1500mg、500～1200mg、600～1200mg、またはそれらの範囲内の任意の値もしくは部分範囲であり得る。下の表1は限定しない投与レジメンを提供している。

#### 【0119】

一部の実施形態において、患者は本明細書に記載される組成物または組成物の単位用量を非空腹または空腹状態で投与され、患者は各回の用量を各回に際して非空腹状態または絶食状態で服用することを選択し得る。一部の実施形態において、患者は本明細書に記載される組成物または組成物の単位用量を空腹状態で投与される。一部の実施形態において、患者は本明細書に記載される組成物または組成物の単位用量を非空腹状態で投与される。一部の実施形態において、方法は、空腹または非空腹状態での投与を具体的に除外し得る。一部の実施形態において、患者は、本明細書に記載される組成物または組成物の単位用量を食事摂取の直前に（例えば食事を摂取する30分以内または60分以内に）、食事と一緒に、食事摂取のすぐ後に（例えば食事摂取の30分以内、60分以内、または2時間以内に）投与される。一部の実施形態において、患者は本明細書に記載される組成物または組成物の単位用量を食事とは別に（例えば、一晩絶食後に、または食事の30～60分以上前に、または食事の1時間、2時間、3時間以上もしくはさらに後に）投与される。一部の実施形態において、患者は、本明細書に記載される組成物または組成物の単位用量を食事摂取の少なくとも1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、もしくはさらに後、またはその間の任意の時間に投与される。一部の実施形態において、患者は、本明細書に記載される組成物または組成物の単位用量を食事摂取の少なくとも30分前、食事摂取の少なくとも1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、もしくはさらに前、またはその間の任意の時間に投与される。

#### 【0120】

一部の実施形態において、アカンプロサートは合計1日用量を達成するために例えば1

50

日1回または2回投与され、投与されるアカンプロサートは、2～8時間の期間またはその間の任意のサブ値もしくは部分範囲にわたってアカンプロサートの少なくとも50%を放出するように製剤された組成物中にあり得る。一部の態様においては少なくとも50%が最初の4時間以内に放出される。一部の態様においては少なくとも90%が組成物から8時間以内に放出される。

#### 【0121】

一部の実施形態において、組成物がTIDで与えられるときには、例えば食事と一緒に1または2用量、食事とは別に1または2用量服用され得る。これは非空腹・絶食の同等性によって可能となる。一部の実施形態において、患者が既に他の薬物を服用しているときには、本明細書において提供されるアカンプロサート製剤の用量は他の薬物と同時に服用されて、コンプライアンスを助け得る。尚、神経精神系の障害の大部分の患者は他の薬物を使用しているであろう。一部の実施形態において、患者は本明細書において提供される製剤を食事と一緒にの方が良好に忍容するかまたは食事とは別の方が良好に忍容し、製剤は治療効果の違いの何らかの問題なしに任意の好適な様式で服用され得る。

10

#### 【0122】

<薬物動態およびそれに関連する組成物および方法>

本明細書の一部の実施形態は、アカンプロサートの薬物動態(PK)が変化した方法および組成物に関する。

#### 【0123】

驚くべきことに、本明細書に記載される組成物は、非空腹状態または空腹状態の患者に投与されたときに実質的に同じPK特性を示し得るということが見いだされた。アカンプロサートの吸収を減少させる食事の影響は起こらなかった。例えば、アカンプロサートの800mgを含む製剤は実質的に同じPK特性を非空腹および空腹状態で示す。少なくとも一部の実施形態の組成物は、インビトロでは時間の平方根に実質的に比例して拡散によってアカンプロサートを放出し得、非空腹状態または空腹状態で投与されたときにはそれらの完全性をGI管内で数時間維持し得る。また、薬物の50%超は例えば約3～5時間以内に放出され得る。またさらに、意外で驚くべきことに、アカンプロサートの量はそれぞれアカンプロサートカルシウムの333mgを含む2つのキャンプラル(登録商標)錠よりもかなり多いが、アカンプロサートカルシウムの800mg以上を含む製剤は非空腹状態および空腹状態のヒトで良好に忍容されることが見いだされた。1人の対象(12人の対象標本の8.3%)のみが何らかのGI副作用(下痢)を空腹状態で報告し、何らかのGI副作用を非空腹状態で報告した対象はいなかった。データは、本発明の技術の組成物(例えば、800mg～1500mgのアカンプロサートを含むもの)がGIの観点からはキャンプラル(登録商標)よりも忍容性であるということを示している。なぜなら、特に、PKに及ぼす食事の影響がないので、空腹状態でGI副作用を有する場合には患者は薬物を食事と一緒に(非空腹状態で)服用する選択権を有するからである。

20

#### 【0124】

即放性(IR)アカンプロサート(アカンプロサートは胃液中に直ちに完全に溶解可能であるので、これはアカンプロサート溶液と同等である)は腸溶コーティングアカンプロサートのバイオアベイラビリティの2倍を有する(Saivin Set al., Clinical Pharmacokinetics of Acamprosate, Clinical Pharmacokinetics Vol. 35, Number 5, November 1998, pp. 331-345。その全体は参照によって本明細書に援用される)。しかしながら、IRアカンプロサートは比較的高く早いC<sub>max</sub>とC<sub>max</sub>が達成された後の血漿中濃度の比較的急速な低下とを特徴とするPK特性を有する。いかなる理論にも束縛されるものではないが、アカンプロサートの治療有効性はアカンプロサートの血漿中レベルを閾値濃度より高く最小時間/日維持することに恐らく基づいていると考えられる。例えば、有効性は、1用量につき200ng/mL超での6時間の滞留時間を必要とし得る。この滞留時間を生ずるのに必要なIRアカンプロサートの用量は、この滞留時間を生ずるのに必要な本明細書に記載される製剤の用量よりも高いC<sub>max</sub>

30

40

50

$a_{\infty}$  を伴うであろう。したがって、IR アカンプロサートは、本明細書に記載される製剤よりも多くの GI 副作用を生ずる 2 つの理由（胃のアカンプロサートのより高い局所濃度、およびより高い最大血漿中濃度）を有する。

#### 【 0 1 2 5 】

キャンプラル（登録商標）錠は、用量によって正規化した 8 時間超の  $T_{m_{\infty}}$  と本発明の製剤のものよりもかなり低い  $C_{m_{\infty}}$  とを有し、それらの PK 曲線は比較的平らである。吸収に及ぼす食事の影響の PK 曲線の形状の考慮に加えて、キャンプラル（登録商標）を用いて 1 日 6 または 8 時間の（アカンプロサートの血漿中レベルの）閾値超での滞留時間を一貫して達成することは、閾値に近いまたは閾値よりも高いレベルを 1 日 2~4 時間達成することを通常は必要とするであろう。この点および食事の影響を考慮すると、所与の状態の治療有効性に必要とされる本明細書に記載されるアカンプロサート製剤の合計 1 日用量は、同じ治療有効性に必要とされるキャンプラル（登録商標）の合計 1 日用量よりも実質的に低くあり得ると結論づけられる。したがって、本明細書に記載される製剤は、キャンプラル（登録商標）を用いた場合に必要なものよりも良好に忍容されて長期の治療アドヒアランスを助ける用量および投与レジメンで、神経精神系の適応に有効であり得る。

#### 【 0 1 2 6 】

今挙げた理由から、本明細書に記載される徐放製剤は 1 グラム未満 / 日の合計 1 日用量で有効であり得、そうであるときには、それらの製剤は 1 日 2 回のスケジュール、さらには 1 日 1 回のスケジュールで、閾値の血漿中レベルと所与の患者における有効性に必要なレベルよりも高い 1 日あたりの時間とに応じて与えられ得る。適応に応じて、アカンプロサートの血漿中レベルが治療有効性を達成するための閾値よりも高くなければならない最短時間 / 日は、4、6、もしくは 8 時間、または何らかの他の時間であり得る。しかしながら、治療有効性の血漿中レベルが任意の適応について 2~4 時間にわたって連続して維持される必要があるだろうとはあまり考えられない。なぜならば、アカンプロサートの作用機序は、グルタミン酸受容体の組成および立体配座の変化を誘導することによっており、グルタミン酸受容体部位の現下の占拠率によってはいないからである。研究されたモデル系は 8 時間の徐放に基づいた。一部の実施形態においては、具体的な患者集団および具体的な適応の有効性の時間および濃度閾値に応じて、6 時間の徐放または 4 時間の徐放が治療効果にとって十分であり得るということが明らかである。次の表 1 は例の投与レジメンを例示している。

#### 【 0 1 2 7 】

#### 【 表 1 】

表1

合計 1 日用量	用量／錠	投与スケジュール
1.5 グラム	1.5 グラム	1 錠 1 日 1 回
3 グラム	1.5 グラム	1 錠 1 日 2 回
4.5 グラム	1.5 グラム	朝 2 錠、夜 1 錠
1 グラム	1 グラム	1 錠 1 日 1 回
2 グラム	1 グラム	1 錠 1 日 2 回
4 グラム	1 グラム	2 錠 1 日 2 回
800mg	800mg	1 錠 1 日 1 回
1.6 グラム	800mg	1 錠 1 日 2 回
3.2 グラム	800mg	2 錠 1 日 2 回
400mg	400mg	1 錠 1 日 1 回
800mg	400mg	1 錠 1 日 2 回
1.6 グラム	400mg	2 錠 1 日 2 回

#### 【 0 1 2 8 】

腸溶コーティングアカンプロサートは IR アカンプロサートの半分しかバイオアベイラブルでなく、IR アカンプロサートよりも低い最大濃度 ( $C_{m_{\infty}}$ ) および長い最高濃度

10

20

30

40

50

到達時間 ( $T_{max}$ ) を有する。本明細書において提供される徐放アカンプロサート製剤は、IRアカンプロサートよりも腸溶コーティングアカンプロサートよりさらに優れた治療効果を有する。さらに、腸溶コーティングアカンプロサートが1日3回与えられたときの定常状態の血漿中濃度は、5~7日かけてゆっくり到達されて行き、投与の最初の数日間のアカンプロサートの血漿中レベルは最終的な定常状態の血漿中レベルよりも低い。対照的に、アカンプロサートの徐放製剤が非空腹または空腹状態で本明細書に記載される実施形態に従って与えられた場合には、これはアカンプロサートの持続的な送達を提供し、腸溶コーティング形態では数日後にしか達成されないアカンプロサートの血漿中レベルに1用量が到達し得、有効性に十分な数時間そのレベルを維持し得る(ただし、一部の場合にはレベルは24時間の全期間は維持されない)。一部の実施形態においては、アカンプロサート製剤の治療有効性が、その生ずる血漿中レベルが最短時間 / 1日24時間(必ずしも24時間全てではない)にわたって閾値よりも高くあることに依存すると信じられる。いかなる理論にも束縛されるものではないが、これは、合成された後に何時間も存在する蛋白質の合成に脳内のアカンプロサートの作用機序に基づいているからだと考えられる。さらに、キャンプラル(登録商標)治療の臨床観察結果は、一定でなく分けられたTID投与が、一定に分けられたTID投与(これは低い平らなPK曲線を生じ得る)よりも良好な治療結果を与え得るということを示唆している。定常状態のものでのそれは、常に閾値よりも高いか、常にそれよりも低いであろう。したがって、キャンプラル(登録商標)の多い1日用量は、定常状態が閾値よりも高くあるために必要である。IRアカンプロサートは高い血漿中レベルを少なくとも数時間提供するであろうが、胃の高い局所濃度および高い血漿中 $C_{max}$ に関係する忍容性の問題が存在するであろう。本明細書に記載される新規のSR製剤は、IR製剤によって同じ滞留時間を得るために必要な高い $C_{max}$ を達成することなく、IR製剤によって得られるであろう薬物の高い局所胃内濃度を得ることなしに、各用量後の見込まれる治療閾値よりも高い数時間を可能にする。

10

20

30

40

50

#### 【0129】

したがって、24時間よりもかなり短く(例えば6または8時間 / 24時間)超えられる必要がある治療閾値が存在しているという実施例1に示されているヒト症例と一致して、徐放アカンプロサートの400mg 1日2回または恐らく800mg 1日1回の投与は、一部の実施形態において有効であり得る。これは、一部の症例における1000mg / 日未満の合計1日用量の徐放製剤の有効性を支持している(これは先に認められていた治療範囲よりも少なく、先に認められていた治療範囲の何らかの用量との単なる生物学的同等性によっては説明されない)。SR製剤のこのより低い用量はキャンプラル(登録商標)の同じ用量よりも大きいAUCを有さないであろうため、その有効性は従来技術からは予想されない。従来技術は、従来技術が公刊された時点での入手可能だった唯一の製剤であるキャンプラル(登録商標)の1グラム~2.6グラムの用量によって生ずるものと同じアカンプロサートの血中および/または脳内濃度を生ずるアカンプロサートの代替的な製剤を明示的に含んでいない。

#### 【0130】

さらに、当然のことながら、一部の実施形態において、徐放アカンプロサートのグラム未満の1日2回または1回のレジメン(例えば、400mg 1日2回または800mg 1日1回のレジメン)は、より多い合計1日用量で1日3回のスケジュールで与えられた腸溶コーティングアカンプロサートによって生ずるものと同等な血漿中濃度を与えない。後者は5~7日後にアカンプロサートの安定なレベルを与えるが、本明細書に記載される徐放レジメンはアカンプロサートの変動的なレベルを生じ得、これは腸溶コーティングアカンプロサートでは1日のうちどこかは定常状態のレベル未満であり得る。したがって、1グラム未満 / 日で与えられる徐放製剤は、1グラム~2.6グラムの用量で1日3回のスケジュールで与えられる腸溶コーティング製剤と生物学的に同等ではないであろう。実際に、一部の実施形態においては、典型的なTIDスケジュール(例えば333mg TID)で与えられたキャンプラル(登録商標)によって生ずるものよりも小さい24時間AUCを通常は有するであろう。これらの理由によって、非空腹または空腹状態で1日1回ま

たは1日2回で与えられる1グラム未満/日の1日用量の徐放アカンプロサートの使用は、従来技術によって提案されてはおらず、TD(および他の神経精神系の障害)にとってのその(期待された)有効性は新規で意外な発見である。

#### 【0131】

したがって、本明細書の一部の実施形態の徐放アカンプロサート製剤(例えば錠剤)は、錠剤または丸剤の全体が嚥下するのが容易であるサイズであり得る。例えば、本明細書に具体的に記載される製剤、具体的には400mg徐放アカンプロサート錠剤、800mg、およびさらには1500mgまでの徐放アカンプロサート錠剤は、十分に小さいので容易に嚥下される。したがって、それらは、徐放アカンプロサートと徐放アカンプロサートよりも実質的に少ない用量で(典型的には200mg未満/日の用量で)与えられる別の薬物とを含む適当なサイズの固定用量合剤の錠剤を可能にする。

10

#### 【0132】

一部の実施形態においては、1日1回または2回服用されるだけでよい(比較的)少ない1用量中のアカンプロサートの治療用量を投与する方法が提供される。より小さい剤形は副次的な効果も有し得る。先ず何よりも、より少ない用量はより小さい副作用をもたらし得る。また、1日あたりより少ない回数(例えば1日1回)服用されることが原因で、改善された患者コンプライアンスをもたらし得る。さらに、より小さい剤形は、アカンプロサートの他の薬物とのより便利な共投与を、例えば1つの剤形の一部としてまたは別々の剤形として可能にする。

20

#### 【0133】

一部の実施形態において、本明細書に記載される組成物または組成物の単位用量の投与は、投与の48時間後のAUCの少なくとも33%である投与後8時間の曲線下面積(AUC)を有する血漿中濃度を提供する。

#### 【0134】

一部の実施形態において、患者への本明細書に記載される組成物または組成物の単位用量の投与は、非空腹状態または空腹状態で投与されるかどうかにかかわらずその患者内で実質的に同じPK特性を提供する。一部の実施形態において、非空腹状態および空腹状態の薬物動態特性は米国食品医薬品局などの規制当局によって生物学的に同等だと見なされる(例えば、参照製品の80~125%)。一部の実施形態において、患者への組成物または単位用量の投与は、非空腹状態のアカンプロサートの血漿中 $C_{max}$ の90%信頼区間(CI)が空腹状態の $C_{max}$ の90~110%であることをもたらす。一部の実施形態において、患者への組成物または単位用量の投与は、非空腹状態のアカンプロサートの血漿中 $C_{max}$ の95%信頼区間(CI)が空腹状態の $C_{max}$ の90~110%であることをもたらす。一部の実施形態において、患者への組成物または単位用量の投与は、非空腹状態のアカンプロサートの血漿中 $T_{max}$ の90%CIが空腹状態の $T_{max}$ の90~110%であることをもたらす。一部の実施形態において、患者への組成物または単位用量の投与は、非空腹状態のアカンプロサートの血漿中 $T_{max}$ の95%CIが空腹状態の $T_{max}$ の90~110%であることをもたらす。一部の実施形態において、患者への組成物または単位用量の投与は、非空腹状態のアカンプロサートの血漿中AUCの90%CIが空腹状態のAUCの90~110%であることをもたらす。一部の実施形態において、患者への組成物または単位用量の投与は、非空腹状態のアカンプロサートの血漿中AUCの95%CIが空腹状態のAUCの90~110%であることをもたらす。一部の実施形態において、患者への組成物または単位用量の投与は上の2つ以上をもたらす。一部の実施形態において、患者への組成物の投与は上の全てをもたらす。

30

#### 【0135】

一部の実施形態において、方法は例えばアカンプロサート剤形を1日1回または2回非空腹状態の患者に投与することを含み得、剤形はアカンプロサートの4グラムまで(例えばアカンプロサートの1グラム~4グラム/日という合計用量)を含む。一部の実施形態において、かかる剤形は投与によって非空腹状態で患者の胃に少なくとも4時間滞留する。一部の実施形態において、方法はアカンプロサート剤形を1日1回または2回空腹状態

40

50

の患者に投与することを含み得、剤形はアカンプロサートの4グラムまでを含み（例えばアカンプロサートの1グラム～4グラム/日）、空腹状態で投与されたときに剤形は投与によって患者の胃に1時間以下滞留する。一部の実施形態において、剤形の各単位はアカンプロサートの約800mgを含み、1日1回、2回、または3回投与され、1日1回または2回投与されるときには剤形の1単位または2単位が投与され得る。一部の実施形態においては、剤形の各単位はアカンプロサートの約1300mgを含み、1日1回、2回、または3回投与され、1日1回または2回投与されるときには剤形の1単位または2単位が投与され得る。一部の実施形態において、方法は遅発性ジスキネジアを治療するためである。

## 【0136】

10

一部の実施形態においては、インビボの定常状態のアカンプロサートの血漿中濃度を24時間の期間のうち少なくとも4～8時間、好ましくは約6時間、治療有効性に必要な最低レベル以上に維持し、それが必要な患者の神経精神系のまたは他の医学的状態を治療するための組成物および方法が提供される。方法は、例えば患者にアカンプロサートの医薬的に許容される塩のある用量を投与することを含み得、その剤形はポリママトリックス中にあって製剤されたアカンプロサートの1.5グラムまでを含み、ポリママトリックスはアカンプロサートを拡散によって放出し、用量は1日1回または1日2回投与される。一部の実施形態において、剤形はアカンプロサートの1グラム未満を含み得る。

## 【0137】

20

驚くべきことに、一部の実施形態においては、アカンプロサートの濃度が24時間の期間全体にわたって閾値を超えるなくても、または所与の期間（例えば24時間の期間）中にアカンプロサートの濃度またはレベルに非常にむらがあつても（定常レベルでなくとも）、アカンプロサート治療が有効であり得るということが発見された。アカンプロサートの十分なレベルへの曝露の数時間（典型的には4～8時間）がCNS機能の治療効果を生じ得、アカンプロサートのレベルが下がった後の数時間にわたって（多くの場合には1日24時間の残りにわたって）持続し得る方法が、本明細書に記載される。したがって、薬物を4～8時間の期間にわたって放出するように設計されたアカンプロサート組成物の1用量（例えば本明細書に記載されるもの）は24時間の治療効果を与えるのに十分であり得る。

## 【0138】

30

単にAUCではなくPK曲線の形状が有効性の違いをもたらし得るということが発見された。具体的には、閾値よりも高い血漿中濃度を数時間/日（例えば4～8時間）有することは、閾値よりも少しだけ低い濃度を24時間/日維持するよりも有効であり得る。徐放の模擬犬モデルにおいては、AUCの大きな差がないときであっても、8時間のアカンプロサートの持続的な提示が、同じ用量の即放よりも閾値濃度超でのかなり長い滞留時間を生じたことが示された。このモデルでは、多い1用量および高いC<sub>max</sub>を回避することによって節約された薬物が、数時間にわたって分布し、アカンプロサートの血漿中濃度が即放性形態の1用量の投与後の血漿中濃度よりも高くなつた数時間の期間を与えた。

## 【0139】

40

即放性製剤は、6人の対象ではあるが、333～2664mgの経口投与によって、AUCおよびC<sub>max</sub>の厳密な用量線形性でアカンプロサートを放出することが見いだされた（Saivin S, Hulot T, Chabac S, et al.: Clinical pharmacokinetics of acamprosate. Clinical Pharmacokinetics 35(5):331-345, 1998）。

## 【0140】

50

さらに、TD症例の臨床観察が行われ、1日用量が3回の用量に不均一に分けられたときに、24時間あたり投与された合計錠数が不均一なスケジュールでは通常のスケジュールよりも少ないときでさえも、1日3回与えられた腸溶コーティングアカンプロサート（キャンプラー（登録商標））がより優れた有効性、より少ない1日用量を有するというこ

とを示した。いかなる理論にも束縛されるものではないが、アカンプロサートのTDの治療作用はグルタミン酸伝達に及ぼすその効果に基づくということが挙げられる。それらの効果は、アカンプロサートのグルタミン酸受容体との直接的な相互作用ではなく、むしろ神経上の他の部位におけるアカンプロサートの調節の下流効果に基づく(Reilly MT, Lobo IA, McCracken LM, et al.: Effects of acamprosate on neuronal receptors and ion channels expressed in Xenopus Oocytes. Alcoholism Clinical and Experimental Research 32(2): 188-196, 2008)。それらの下流効果は、一部は蛋白質合成の調節に基づいており、これは薬物が臨床有効性の閾値レベルで存在しなくなつた後の効果の持続の可能性を意味する機序である。

10

## 【0141】

一部の実施形態において、アカンプロサートの医薬的に許容される塩はポリママトリックス中にあって製剤され、ポリママトリックスはインビトロの拡散によってアカンプロサートの約50%を2時間以内に放出し、アカンプロサートの少なくとも80%を4~6時間以内に放出する。

## 【0142】

一部の実施形態において、定常状態のインビボのアカンプロサートの血漿中濃度は治療有効性の閾値以上に24時間の期間のうち少なくとも6時間維持され、治療閾値は約100ng/mL、150ng/mL、200ng/mL、250ng/mL、300ng/mL、350ng/mL、400ng/mL、450ng/mL、もしくは500ng/mL、または数字の任意の2つの間の任意の範囲(端点を含む)である。

20

## 【0143】

一部の実施形態において、同じ用量でキャンプラル(登録商標)よりも高いC<sub>max</sub>および短いT<sub>max</sub>を提供し得るアカンプロサートの製剤は、より少ない合計1日用量で有効であり、持続的な吸収が十分な時間/日の治療閾値を達成することをもたらす。一部の実施形態において、治療閾値は、1000ng/mL以下で通常は100ng/mL以上(またはその間の任意の値もしくは範囲。端点を含む)の血漿中レベルである。一部の実施形態において、治療閾値は、500ng/mL以下で通常は200ng/mL以上の血漿中レベルである。一部の実施形態において、少なくとも150ng/mLまたは少なくとも200ng/mLの血漿中レベルが、少なくとも6時間、7時間、もしくは8時間、または値の任意の2つの間の任意の範囲(端点を含む)で達成される。一部の実施形態において、少なくとも100ng/mLまたは少なくとも200ng/mLの血漿中レベルが投与後1時間以内に達成される。一部の実施形態においてT<sub>max</sub>は1~5時間または2~5時間で達成される。

30

## 【0144】

別の態様においては、アカンプロサートを含む組成物が本明細書において提供され、次のインビトロの溶解特性の1つ以上を有する。

1) pH 1.0もしくはpH 4.5または約1.0~約4.5のpHで少なくとも4~12時間は実質的に完全なままに留まる(例えば、組成物は硬く(または非常に硬く)弾性のままであるか、またはピックアップされ得るがやや抵抗があり、崩壊しない。しかしながら、組成物は膨潤してより大きいサイズになり得、例えば一部のまたは全ての寸法が元の約100%~200%になる)。

40

2) 組成物の寸法が元寸法の80%~200%以内である。

3) 時間の平方根に実質的に比例した速度で拡散によってアカンプロサートを放出する(例えば、製剤からのアカンプロサートの平均放出速度は、時間の平方根に比例した速度の80%~120%である)。

4) アカンプロサートの50%超を4時間以内に、アカンプロサートの約80%を6時間で放出する。

5) 実質的に同等なインビトロのアカンプロサート放出特性をpH 1.0およびpH 4

50

. 5において有する。

6) アカンプロサートの少なくとも 400 mg を含む。

7) 10 mm の少なくとも 1 つの軸に沿った最小長さと、30 mm の少なくとも 1 つの軸上の最大長さとを有し、例えば各寸法が独立して 12 mm、15 mm、20 mm、25 mm、またはその間の任意の値もしくは部分範囲から選択される。

#### 【0145】

一部の実施形態において、pH 1.0 でのインビトロの放出特性は、本明細書に記載される組成物を 1M の HCl 水溶液を入れた容器中に置くことによって（例えば実施例 4 に記載されている手順に従うことによって）測定され得る。一部の実施形態において、pH 4.5 でのインビトロの放出特性は、本明細書に記載される組成物を、酢酸水溶液を入れた容器中に置くことによって（例えば実施例 4 に記載されている手順に従うことによって）測定され得る。

10

#### 【0146】

一部の実施形態において、組成物は、例えばアカンプロサートカルシウムまたはアカンプロサートの別の医薬的に許容される塩と高分子量ポリマ（例えば、水と接触したときにヒドロゲルマトリックスを形成することが可能なものの、例えば PAA または本明細書に記載されるカルボマ、polyx（ポリエチレンオキシド）、HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、PVA（ポリビニルアルコール）、PA（ポリアクリル酸）およびその誘導体、キサンタンガム、メトローズ（セルロース誘導体）、ならびにポリ（2-ヒドロキシ-メチル）メタクリレートを含む）とを含み得る。一部の実施形態において、ポリマは十分な硬さおよび低い摩損性を圧縮力の広い範囲にわたって提供し、水に接触したときにマトリックス（例えばヒドロゲルマトリックス）を形成し、その結果として組成物はその完全性を溶液中および GI 管内において保持することが可能である。一部の実施形態において、ポリマは組成物中に組成物の総重量の約 1% ~ 約 25%（例えば組成物の総重量の約 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%、もしくは約 25%、または数字の任意の 2 つの間の任意の値もしくは範囲（端点を含む））で存在する。組成物は例えば本明細書に記載されるアカンプロサートの用量を含み得る。組成物はアカンプロサートを本明細書に記載される特性に従って放出し得、および / または実施例 3 の製剤の 1 つ以上の特性の 80% ~ 120% の pH 特性（本明細書のパラメータの 1 つ以上）を提供し得る。したがって、上に記載された添加剤の 1 つ以上が、本明細書に記載されるカルボマによって代用されるかまたはそれらと一緒に含まれて、実質的に同じ特性を有する製剤を提供し得る。かかる製剤は、非空腹または空腹状態で、適宜食事と一緒にまたは別にも服用され得、本明細書に記載される他の薬物と組み合わせられ得る。

20

#### 【0147】

一部の実施形態においては、アカンプロサートを含む組成物が本明細書において提供され、非空腹状態のヒトに投与されたときに組成物は胃に少なくとも 3 ~ 4 時間滞留する。

30

#### 【0148】

一部の実施形態においては、アカンプロサートを含む組成物が本明細書において提供され、空腹状態のヒトに投与されたときに、組成物は胃に 3 時間以下、例えば 2 時間以下、または 1 時間以下滞留する。

40

#### 【0149】

一部の実施形態においては、アカンプロサートを含む組成物が本明細書において提供され、非空腹状態または空腹状態のヒトに投与されたときには、組成物は結腸に達したときに実質的に完全である。

#### 【0150】

一部の実施形態においては組成物が提供され、これは非空腹状態で与えられたときに胃に 3 ~ 4 時間超（例えば、少なくとも 5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、もしくは 12 時間、または値の任意の 2 つの間の任意の範囲。端点を含む

50

) 滞留し、したがってアカンプロサートの大部分を胃に放出し、したがって放出されたアカンプロサートの大部分を小腸表面全体に曝露し、それによって拡散による吸収を最大化する。一部の実施形態において、空腹状態の患者に投与されたときに組成物は空腸に3時間（あるいは2.5時間、2.25時間、2時間、1.5時間、1時間、もしくは30分間、または値の任意の2つの間の任意の範囲。端点を含む）以内あり、したがって薬物の大部分がより遠位で放出され、吸収について食事と競合しない。一部の実施形態において、組成物の位置はアカンプロサートの放出速度に実質的に影響しない。いかなる理論にも束縛されるものではないが、組成物のこれらの驚くべき挙動は、アカンプロサートの放出および吸収に影響する多くの異なる因子の均衡を提供し、その結果として組成物が非空腹状態の対象に投与されたときおよび組成物が対象の空腹状態に投与されたときに、血漿中レベルのAUCおよび $C_{max}$ が実質的に同じであると信じられる。

10

#### 【0151】

一部の実施形態において、組成物は700mg～1500mgのアカンプロサートを各単位中に含み、各単位は、非空腹状態の患者に投与されたときに組成物が少なくとも4時間胃に滞留するように製剤される。一部の実施形態において、組成物は700mg～1500mgのアカンプロサートを各単位中に含み、各単位は、空腹状態の患者に投与されたときに組成物が胃に3時間以下または1時間以下滞留するように製剤される。

20

#### 【0152】

一部の実施形態においては、アカンプロサートの医薬的に許容される塩（例えばアカンプロサートカルシウム）を含む組成物が本明細書において提供され、ヒトに投与されたときにはアカンプロサートをインビトロと実質的に同じ速度で、インビボで放出する。

20

#### 【0153】

別の態様においては、アカンプロサートの医薬的に許容される塩（例えばアカンプロサートカルシウム）を含む組成物が本明細書において提供され、ヒトに投与されたときにその組成物は次の1つ以上を特徴とする血漿中濃度を生ずる。

30

1) 8時間AUCが48時間AUCの平均で少なくとも1/3である。

2) 12時間AUCが48時間AUCの平均で少なくとも1/2である。

3) アカンプロサートの医薬的に許容される塩（例えばアカンプロサートカルシウム）の約800mgまでを含む組成物の1単位が投与された後に、平均 $C_{max}$ が約500ng/m1未満である。

30

4) アカンプロサートカルシウムなどのアカンプロサートの医薬的に許容される塩の約1200mgまでを含む組成物の1単位が投与された後に、平均 $C_{max}$ が約750ng/m1未満である。

5) 組成物が非空腹状態のヒトに投与されたときと組成物が空腹状態のヒトに投与されたときとで、平均AUCおよび $C_{max}$ が実質的に同じである。

#### 【0154】

一部の実施形態において、組成物はアカンプロサートカルシウムまたはアカンプロサートの別の医薬的に許容される塩と高分子量ポリマ（例えば、PAAまたは本明細書に記載されるカルボマ、polyox（ポリエチレンオキシド）、HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、PVA（ポリビニルアルコール）、PA（ポリアクリル酸）およびその誘導体、キサンタンガム、メトローズ（セルロース誘導体）、およびポリ（2-ヒドロキシメチル）メタクリレート）とを含む。一部の実施形態において、ポリマは十分な硬さおよび低い摩損性を圧縮力の広い範囲において提供し、水に接触したときにヒドロゲルマトリックスを形成し、その結果として組成物はその完全性を溶液中およびG I管内において保持することが可能である。一部の実施形態において、ポリマは、組成物中に組成物の総重量の約1%～約25%、例えば組成物の総重量の約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%、もしくは約25%、または数字の任意の2つの間の任意の値もしくは範囲（端点を含む）で存在する。組成物は、例えば本明細書に示される

40

50

アカンプロサートの用量を含み得る。組成物はアカンプロサートを本明細書に記載される特性に従って放出し得、および／または実施例3の製剤の1つ以上の特性の80%～120%のpK特性（本明細書のパラメータの1つ以上）を提供し得る。したがって、上に記載された添加剤の1つ以上が、本明細書に記載されるカルボマによって代用されるかまたはそれらと一緒に含まれて、実質的に同じ特性を有する製剤を提供し得る。かかる製剤は、非空腹または空腹状態、適宜食事と一緒に別にも服用され得、本明細書に記載される他の薬物と組み合わせられ得る。

#### 【0155】

一部の実施形態においては、アカンプロサートの医薬的に許容される塩（例えばアカンプロサートカルシウム）を含む組成物が本明細書において提供され、ヒトに投与されたときに、食事と一緒に別に投与されるかどうかにかかわらず製剤は良好に忍容される。一部の実施形態において、組成物は4グラム／日までの用量で投与されるときであっても良好に忍容される。一部の実施形態においては、3～4グラムの1日用量が2錠1日2回（BID）で投与され得、各錠剤はアカンプロサートの750～1000mgを含む。一部の実施形態においては、4グラム用量が1錠1日3回（TID）で投与され得、各錠剤はアカンプロサートの1300mg～1400mgを含む。一部の実施形態においては、2.6グラム用量が2錠1日1回で例えば朝に、または2錠1日1回で例えば夜に投与され得、各錠剤はアカンプロサートの1300mgを含む。

10

#### 【0156】

一部の実施形態においては、神経精神系の障害を治療する方法が本明細書において提供され、例えば、アカンプロサートの医薬的に許容される塩（例えばアカンプロサートカルシウム）の1500mgまでを含む組成物を1日1回または2回投与することを含み得る。一部の実施形態においては、アカンプロサートの医薬的に許容される塩（例えばアカンプロサートカルシウム）の1グラム未満（例えば800mg）を含む組成物が1日1回投与される。何らかの状態について治療有効だと今までに報告または主張されたキャンプラル（登録商標）の最小用量よりも800mgは少ないので、1日1回投与される組成物中のアカンプロサートの800mgは神経精神系の障害を治療するのに有効であるというは驚くべきことである。例えば、現在市販されている腸溶コーティングアカンプロサートカルシウム錠はアルコール依存症を治療するのに有効であるためには2グラム以上／日の用量で1日3回のスケジュールで与えられなければならず、多くの患者は症状の寛解を得るために2グラム超以上を必要とする。同様に、TDおよび他の神経精神系の障害を治療するために用いられるときには、キャンプラル（登録商標）は、本発明者の1人によって、オープンラベルで、1グラム～3.6グラム／日（毎日3～11錠）の範囲の用量で、1日3回のスケジュールで用いられた。オープンラベルでキャンプラル（登録商標）によってTDを治療する際に最適な反応性を得るために平均最小用量は、毎日3グラムであった。他の神経精神系の適応（例えば耳鳴または自閉症）へのキャンプラル（登録商標）の使用の症例報告は、常に333mgのTID以上を用いていた。

20

30

#### 【0157】

一部の実施形態はアカンプロサート治療に伴う胃腸系の副作用を低減または除去するための関連する方法に關し、この方法は本明細書に記載されるアカンプロサート組成物を投与することを含む。本明細書に記載される製剤の800mg錠中のアカンプロサートカルシウムの量は、それぞれアカンプロサートカルシウムの333mgを含む2錠のキャンプラル（登録商標）錠中のものよりもかなり多いにもかかわらず、アカンプロサートカルシウムの800mgを含む製剤は非空腹状態および空腹状態の両方のヒトにおいて良好に忍容されるということが見いだされた。1人の対象（12人の対象の8.3%）のみが何らかのGI副作用（下痢）を空腹状態で報告し、下痢を非空腹状態でまたは何らかの他のGI副作用を非空腹または絶食状態で報告した対象はいなかった。一部の実施形態において、方法は、アカンプロサート治療が必要がある患者に1000mg未満のアカンプロサートの合計1日用量を投与することを含み、アカンプロサートは1日1回または2回投与されて合計1日用量を達成し、投与されるアカンプロサートは、アカンプロサートの少なくとも50%

40

50

を4～8時間の期間にわたって放出するように製剤された組成物中にある。一部の態様において、少なくとも50%は最初の4時間以内に放出される。一部の態様において、少なくとも90%は組成物から8時間以内に放出される。低減または除去されるべき副作用は例えば悪心、下痢、消化不良、および／または嘔吐であり得る。一部の実施形態において、方法は、本明細書に記載されるアカンプロサート組成物を非空腹状態で投与することを含む。一部の実施形態において、方法は、本明細書に記載されるアカンプロサート組成物を絶食状態で投与することを含み、製剤は胃に1時間以下滞留する。

#### 【0158】

一部の実施形態において、副作用は、即放性形態と比較して特にアカンプロサートの徐放形態で本明細書に記載される組成物を投与することによって低減される。なぜなら、胃液中または腸内の薬物の最大濃度および最大血中濃度は即放性形態よりも低くなるであろうからである。

#### 【0159】

低減または除去され得るアカンプロサートの最も共通の副作用は胃腸系の症状であり、悪心、嘔吐、下痢、および消化不良を含む。アルコール依存症の患者にとって、それらの副作用は多くの場合にノンコンプライアンスをもたらし、翻って治療の減少した効果をもたらす。TDの患者では、多くの場合に自身の運動に非常に悩まされているので、副作用にもかかわらず有効な治療を遵守するであろうが、胃腸系の副作用は治療を不快にするか、またはアカンプロサートの用量を患者の不随意運動を完全には寛解させないものに限定してしまう。全ての患者群にとって、複数錠を1日3回服用することは不便で負担である。本明細書に記載される組成物によって可能になった減少した副作用ならびに／または減少した用量および投与頻度は、治療コンプライアンスを改善するであろう。

#### 【0160】

##### <合剤および関連する治療の方法>

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法は、アカンプロサートの製剤を1つ以上の他の薬物（例えば第一世代神経弛緩（抗精神病）薬、第二世代神経弛緩薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）、または制吐薬メトクロプラミド、例えば本明細書に記載されるもの）と一緒に投与することをさらに含む。患者が両方の薬物によって治療されている限り、他の薬物は、アカンプロサートと一緒に、固定用量形態または別々の剤形で、同時または連続的に（例えば異なるときに、同じまたは異なる投与スケジュールで）投与され得る。例えば、本明細書に記載される製剤によって可能になった減少した用量および投与頻度は、アカンプロサートと他の薬物（例えば第一世代神経弛緩薬）との固定用量合剤を製剤することを可能にする。第一世代神経弛緩薬との固定用量合剤は、例えば、第二世代神経弛緩薬で見られるよりも代謝系副作用のより小さいリスク、単独で与えられた第一世代神経弛緩薬で見られるよりも遅発性ジスキネジアのより小さいリスク、および意外にも、単独で与えられた第一世代神経弛緩薬と比較して精神病症状の増大した寛解を有する精神病の有効な治療を提供し得る。

#### 【0161】

一部の実施形態は、第2のクラスの薬物とのアカンプロサートの医薬的に許容される塩の500mg～4グラムまたは100mg～1グラム未満（例えば800mg）の合剤に關し、例えば、第2の薬物はその通常の用量範囲の下端の1/2からその用量範囲の上端までの範囲の用量で与えられる。合剤の錠剤は例えば神経精神系の障害を治療するために1日1回または2回与えられ得る。

#### 【0162】

本明細書に記載されるアカンプロサートの製剤と組み合わされた第一または第二世代神経弛緩薬を含む固定用量組成物は、例えば神経弛緩薬またはメトクロプラミドによって治療される障害の任意のものを治療するために用いられ得る（統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害、大うつ病、妄想性障害、器質精神病、せん妄性の激越、または悪心および嘔吐を含む）。それらはこの目的で1日1回または1日2回のスケジュールで（または

10

20

30

40

50

適宜それより多く)与えられ得、典型的には1錠の丸剤または錠剤が各回に与えられる。それは、神経弛緩薬の所与の用量あたり、治療される神経精神系の障害または症状にとって同等またはより大きい効果を提供し得、症状に含まれるときには不安および激越のより優れた寛解を提供し得る。アカンプロサートなしで与えられる第一世代神経弛緩薬の同じ用量と比較して、それらの合剤は遅発性ジスキネジアおよび他の遅発性運動障害のより低いリスクを伴い、何らかを引き起こすとしても、より低度の重度の運動障害を引き起こすであろう。同等の治療有効性の第二世代神経弛緩薬とは対照的に、それらの合剤はかなりの代謝障害(体重増加、グルコース不耐性、および動脈硬化性疾患の増大したリスクを含む)のより少ないリスクを有し得る。

## 【0163】

10

一部の実施形態は、遅発性ジスキネジアのリスクを減少または発症を遅延させる方法に関し、それが必要な患者に本明細書に記載される合剤を投与することを含む。一部の実施形態は、既に遅発性ジスキネジアを有するが慢性精神障害の継続した神経弛緩薬治療を必要とする患者の神経弛緩薬治療を継続する方法に関する。アカンプロサートと神経弛緩薬との合剤による治療はTDの重度を低減するとともに、精神障害を治療する際に同等またはより大きい効果を提供する。

## 【0164】

20

神経弛緩薬と組み合わせられたアカンプロサートの場合には、組み合わせは、神経弛緩薬を与えることに伴う遅発性ジスキネジア(TD)のリスクを減少または発症を遅延させ得る。また、意外にも、組み合わせは患者の精神状態のさらなる効果、例えば減少した不安および/または激越を有する(下の実施例1および2に示されている)。患者が認知障害を伴う既往TDを有する場合には、アカンプロサートは認知の改善も提供し得る。遅発性ジスキネジアを治療し、重要にはその症状を防止するアカンプロサートの作用は、一部の精神症状を改善するさらなる効果と組み合わされて、アカンプロサートとの組み合わせで与えられるときのより強い効力の第一世代神経弛緩薬をより魅力的にする。現在のところ、第二世代神経弛緩薬よりも遅発性ジスキネジアを生ずる可能性が高いので、第一世代の強い効力の神経弛緩薬は避けられている。しかしながら、それらの薬は精神病を治療する点で第二世代薬に劣らず有効であり(唯一の例外はクロザピン)、第二世代薬は通常はより高価であり、深刻な代謝系の影響を有し、可能性として致命的な結果をもたらす。第二世代神経弛緩薬であってもアカンプロサートと組み合わせることは合理的である。なぜなら、それらの薬物はTDの何らかのリスクを依然として有しており、さらなる精神系の効果が依然として適用され得るからである。下の表11および12は、固定用量合剤として用いられる神経弛緩薬および徐放アカンプロサート製剤の限定しない例を示している。ただし、アカンプロサートを神経弛緩薬と組み合わせることの見込まれる治療効果は、アカンプロサートの徐放製剤を含む合剤に限定されない。それらは治療効果に十分な用量で患者に忍容される任意のアカンプロサート製剤について期待される。最小有効用量は、本明細書に記載されるアカンプロサートの徐放製剤ではキャンプラル(登録商標)よりも少ないであろう。本明細書に記載される徐放は、IRアカンプロサートまたはキャンプラル(登録商標)よりも多い最大忍用量も有し得る。

30

## 【0165】

40

別の態様においては、アカンプロサートを任意の製剤(例えば即放性(IR)、徐放性(SR)、または腸溶コーティングなど)中において神経弛緩薬物(例えば本明細書に記載されるもの)と組み合わせる組成物および方法が本明細書において提供される。例のかかる薬物は、限定なしにペルフェナジン、ラモトリギン、クエチアピン、本明細書に記載される他のもの、および任意の他の神経弛緩薬物を含む。

## 【0166】

一部の実施形態は、神経弛緩薬による治療を必要とする障害に罹患した患者を治療するための方法に関する。方法は、不安またはうつ病などの精神系の状態を低減する必要もあるかかる患者の部分集合を選択することを含み得る。

## 【実施例】

50

## 【0167】

## &lt;実施例1&gt;

症例1：56歳の女性が、種々の神経弛緩薬および気分安定薬による統合失調感情障害の治療によって誘発された長期の遅発性ジスキネジアを有した。患者のTDは頸の左右運動、しかめ面運動、胴のロッキング、ならびに患者の下肢の断続的な不随意の蹴り、脚交差、およびねじれ運動を特徴とした。患者がTDの治療のために受診した時点では、患者はラモトリギンおよびクエチアピン（第二世代神経弛緩薬）によって精神病を治療されていた。患者はキャンプラル（登録商標）666mg1日3回を開始し、症状の部分寛解があった。キャンプラル（登録商標）が999mg1日3回まで增量されたときには、患者はTDの完全な寛解を有した。TDの症状がない2ヶ月の後に、患者はクエチアピンからペルフェナジン（第一世代神経弛緩薬）に切り替え、患者のTD症状は再発しなかった。ペルフェナジンへの切り替え後に、患者はクエチアピンよりも少ない日中の眠気を有し、体重を増加することを止め、不安およびうつ病のより少ない症状を有した。

10

## 【0168】

TD症状のないさらなる数週間の後に、患者はキャンプラル（登録商標）を中断した。患者のTD症状は再発し、キャンプラル（登録商標）およびペルフェナジンの組み合わせを使用中であった間は存在しなかった不安および激越の感情も再発した。

## 【0169】

患者はキャンプラル（登録商標）を再開し、666mg1日3回は患者の完全な寛解を与えないが、999mg1日3回は与えることを再び見いだした。この用量によって患者は再び不安および激越の寛解を得た。

20

## 【0170】

キャンプラル（登録商標）の有効性が閾値血漿中レベル超での十分な時間に関連しているという仮説を試験するために、患者は1332mgを1日1回、患者の他の2用量は666mg服用してみるよう依頼された。この用量では、患者はTDの不随意運動は継続してなかったが、下痢および差し込みのかなりのGI副作用を有した。

20

## 【0171】

用量を均一に分ける代わりに、用量のより大きい割合が一度に与えられたときには、結果は、より低い合計1日用量でのTDについてのキャンプラル（登録商標）の有効性を示した。これは、十分な時間数／1日24時間（例えば6～14、好ましくは約8時間）にわたって治療閾値を超える濃度でのキャンプラル（登録商標）の使用が、24時間の治療効果を与えるのに十分であり得るということを明らかにしている。この症例は、各回の用量が一度にキャンプラル（登録商標）の1グラム超では不良に認容され得るということを示している。

30

## 【0172】

## &lt;実施例2&gt;

症例2：34歳男性が、統合失調感情障害のいくつかの神経弛緩薬への曝露を原因とするTDを数年間キャンプラル（登録商標）によって治療されていた。患者は当時患者の精神病についてラモトリギンおよびクエチアピンによって治療されており、キャンプラル（登録商標）1332mg+999mg+1332mgを1日3回で服用していた。キャンプラル（登録商標）のこの用量は患者のTDの不随意運動を完全に寛解させた。後者は頸および口の不随意運動、胴のロッキング運動、ならびに上および下肢両方のねじれ運動を含んだ。999mg1日3回は患者の不随意運動からの完全な寛解を与えていた。治療閾値仮説を試験するために、患者はアカンプロサートの1332mgを1日1回朝に試すよう依頼された。この用量によって、患者は朝および午後早くには運動がなかったが、運動は夜には再発した。患者が1332mgの第2の用量を夕方（第1の用量の約8時間後）に追加したときには、患者は症状の完全な寛解を得た。患者によれば、自身の不随意運動の寛解を得たときに、患者は運動が存在したときよりも少ない不安および激越も有した。

40

## 【0173】

50

これらの症例の両方は 2 つの仮説を支持する。(1) T D (および恐らく反復的な望まれない常同的な症状を特徴とする他の神経精神系の障害) のアカンプロサートカルシウムに対する治療反応性は、アカンプロサートの血漿中レベルが具体的な閾値よりも高い時間の量に関係しており、P K 曲線の A U C には基づかない。これはなぜなら、両方の症例において、アカンプロサートカルシウムのより少ない合計 1 日用量を有するが、各回により多い 1 用量を用いるかまたは投与間の間隔を変えて、その結果として定常状態のベースラインレジメンによって見られるよりもアカンプロサートのより高い血漿中濃度を 1 日数時間提供するレジメンの方が患者は良好だったからである。定常状態のより高い  $C_{max}$  を達成するために用量同士が不均一に分けられるかまたは 1 日 2~4 時間のうちで別様に離間された場合に、アカンプロサートカルシウムのより少ない合計 1 日用量がより多いものよりも良好に働き得るということは今まで公知でなかったので、これは意外である。(2) アカンプロサートカルシウムと神経弛緩薬との組み合わせは、精神病および T D に伴う不安および激越の寛解を提供し得る。アカンプロサートカルシウム自体は抗不安効果を有さないので、これは意外である。

10

20

30

40

## 【0174】

アカンプロサートの模擬徐放の犬の研究では、徐放によって、同じ用量を一度に与えるよりも、閾値を超えるより長い滞留時間が達成され得るということが示された。犬の研究の結果を報告されたヒト症例の結果と組み合わせて、本発明者は、徐放系によって送達されるアカンプロサートが、1 日 1 回または 2 回投与された場合に T D および他の神経精神系の障害の症状を寛解させ得ると考える。徐放アカンプロサートカルシウムの 800 mg の 1 用量は、200 ng / mL という見込みある 1 用量の治療閾値を超える 4 時間の滞留時間を生じ得る。キャンプラル（登録商標）の 666 mg は絶食状態であってもこれをしなかった。その薬物動態の用量比例性を考えると、1332 mg もの用量でもそうしないであろう。したがって、徐放アカンプロサートの 1 グラム未満の合計 1 日用量は、1 日 2 回で（またはもしかしたら 1 日 1 回であっても）与えられた場合に症例の T D を治療するのに十分であり得るように見える。したがって T D の一部の症例（恐らく症例の大部分）では、徐放系によって送達されるアカンプロサートの最小有効 1 日用量は、腸溶コーティング製剤（キャンプラル（登録商標））について現在までに報告された有効用量の範囲の最小量である 1 グラム未満であり得る。さらに、腸溶コーティング錠（キャンプラル（登録商標））についての現在までの経験は、それらが T D の症状を 1 グラムの用量で完全に寛解させることを示したことがない。一方、本明細書においては、一部の実施形態において、1 グラム未満の 1 日用量は単なる検出可能な治療効果ではなく完全な症状寛解を提供し得る。

## 【0175】

## &lt; 実施例 3 &gt;

## [アカンプロサートカルシウム徐放製剤]

錠剤は胃液と接触すると膨潤する。非空腹状態で（例えば食事の最後に）投与された場合には胃に数時間滞留する。空腹状態で投与された場合には、速やかに（30 分～2 時間）小腸に移動する。製剤は 400 mg および 800 mg 錠として製造された。それらは標準的な円形両凸面白色錠であり、はす縁を有する。両方の錠剤力価は、嚥下の容易さのためにオパドライ（登録商標）II ホワイト（Colorcon 社）によってスプレーコーティングされている。精製水がオパドライの基剤であり、コーティングプロセス中に蒸発する。コーティングの総重量はコーティング前の重量の 2%～4% である。

## 【0176】

表 2 は、コーティング前のカルボポール 974 P（登録商標）を有する 2 つの錠剤（400 mg 錠および 800 mg 錠）の成分を示している。

## 【0177】

【表2】

表2

成分	機能	S.R.400mg 錠中の量 (mg)	S.R.800mg 錠中の量 (mg)
アカンプロサートカルシウム	有効成分	400	800
ポビドンK-90	結合剤	50	50
微結晶セルロース	希釈剤	320	100
コロイド状二酸化ケイ素	滑剤	10	10
クエン酸	酸味料	60	0
カーボポール974P	ポリマー	60	60
カルボキシメチルセルロース	ポリマー	40	40
スタークリップ1500	崩壊剤	40	40
タルク粉末	增量剤	10	10
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	10	10
コーティング前の合計		1000	1120

【0178】

カルボポール974P(登録商標)と300mgおよび600mgのアカンプロサートカルシウムとを含む錠剤も調製された。それらの錠剤の薬物動態は用量に比例することが見いだされた。

【0179】

&lt;実施例4&gt;

[アカンプロサートカルシウム徐放製剤]

表3Aは、アカンプロサートの800mgとカルボポール(登録商標)971Pとを含む錠剤を調製するための顆粒の成分を示している。表3Bおよび3Cは、カルボポール(登録商標)971Pの異なる量を有する2つの800mg錠の成分を示している。

【0180】

10

20

## 【表3】

表3A. 造粒: ロット 111113

原料	mg	グラム
アカンプロサートカルシウム	800	800
PVPK90	50	50
Avicel PH102	100	100
Cabosil	10	10
合計	960	960
水	120gms	

10

表3B. ブレンド: ロット 111213-A

	mg	グラム
顆粒(111113)	960	48
カーボポール 971P	60	3
CMC7HF	40	2
スター・キャップ 1500	40	2
タルク	10	0.5
MGST	10	0.5
合計	1120	56

20

表3C. ブレンド: ロット 111213-B

	mg	グラム
顆粒(111113)	960	48
カーボポール 971P	80	4
CMC7HF	20	1
スター・キャップ 1500	40	2
タルク	10	0.5
MGST	10	0.5
合計	1120	56

30

## 【0181】

## &lt;実施例5&gt;

## [実施例3の400MGおよび800MG徐放アカンプロサート錠の溶解特性]

400mgまたは800mg錠が酢酸溶液(pH 4.5)または1MのHCl(pH 1.0)中に溶解された。溶液中に放出された有効成分のパーセンテージが1、2、4、6、8、および10時間で測定された。各放出特性が6つの異なる試験容器中で評価された。表4~7は結果を示しており、放出が時間の平方根と略線形であるということを明らかにした。各表の第4列は、放出が0.27~0.3の範囲の指定された係数によって時間の平方根に正確に比例した場合に放出されるであろう薬物の量を示す。

40

## 【0182】

【表4】

表4. 酢酸溶液(pH4.5)中の実施例3の400mg錠(徐放アカンプロサート製剤)からのアカンプロサートの放出(n=6)

時間(h)	時間のSQRT	放出された全薬物の平均%	27%*時間のSQRT	放出された全薬物の%のS.D.	最少放出量(%)	最大放出量(%)
0	0.0000	0.00	0.00	0.00	0	0
1	1.0000	24.09	27.00	1.40	23	27
2	1.4142	36.09	38.18	2.34	34	40
4	2.0000	54.39	54.00	4.02	49	60
6	2.4495	70.11	66.14	4.15	64	76
10	3.1623	87.67	85.38	4.21	83	95
12	3.4641	92.31	93.53	4.38	87	99

【0 1 8 3】

【表5】

表5. 0.1NのHCl(pH1.0)中の実施例3の400mg錠(徐放アカンプロサート製剤)からのアカンプロサートの放出(n=6)

時間(h)	時間のSQRT	放出された全薬物の平均%	27%*時間のSQRT	放出された全薬物の%のS.D.	最少放出量(%)	最大放出量(%)
0	0.0000	0.00	0.00	0.00	0	0
1	1.0000	31.60	27.00	1.58	24	27
2	1.4142	44.83	38.18	3.20	36	41
4	2.0000	63.20	54.00	4.42	56	62
6	2.4495	75.27	66.14	5.42	69	74
10	3.1623	91.31	85.38	3.59	85	91
12	3.4641	95.99	93.53	2.96	90	96

【0 1 8 4】

【表6】

表6. 酢酸溶液(pH4.5)中の実施例3の800mg錠(徐放アカンプロサート製剤)からのアカンプロサートの放出(n=6)

時間(h)	時間のSQRT	放出された全薬物の平均%	30%*時間のSQRT	放出された全薬物の%のS.D.	最少放出量(%)	最大放出量(%)
0	0.0000	0.00	0.00	0.00	0	0
1	1.0000	31.60	30.00	1.58	29	34
2	1.4142	44.83	42.43	3.20	42	51
4	2.0000	63.20	60.00	4.42	58	64
6	2.4495	75.27	73.48	5.42	70	84
10	3.1623	91.31	94.87	3.59	87	97
12	3.4641	95.99	100.00	2.96	91	100

【0 1 8 5】

10

20

30

40

## 【表7】

表7. 0.1NのHCl(pH1.0)中の実施例3の800mg錠(徐放アカンプロサート製剤)からのアカンプロサートの放出(n=6)

時間(h)	時間のSQRT	放出された全薬物の平均%	29%*時間のSQRT	放出された全薬物の%のS.D.	最少放出量(%)	最大放出量(%)
0	0.0000	0.00	0.00	0.00	0	0
1	1.0000	28.11	29.00	1.21	26	29
2	1.4142	41.56	41.01	1.77	40	44
4	2.0000	61.48	58.00	2.38	57	63
6	2.4495	75.41	71.04	1.61	73	77
10	3.1623	92.24	91.71	0.55	92	93
12	3.4641	96.62	100.00	0.65	96	97

10

## 【0186】

## &lt;実施例6&gt;

## [実施例3の400MGおよび800MG徐放アカンプロサート錠の溶解特性]

表8～10は、実施例4に記載された錠剤を酢酸溶液(pH4.5)または1MのHCl(pH1.0)と接触させる結果を示す。表9および10の結果は図1～4にも例示されており、溶解特性が時間の平方根に実質的に比例することを示している。

20

## 【0187】

## 【表8】

表8.実施例4の800mg錠の膨潤試験

ロットNo:	111213-A		111213-B	
媒質	HCl	酢酸	HCl	酢酸
初期長さ(cm)	1.28	1.28	1.28	1.28
5minの長さ(cm)	1.4	1.4	1.45	1.45
30minの長さ(cm)	1.5	1.5	1.55	1.5
1hrの長さ(cm)	1.55	1.52	1.6	1.52
2hrの長さ(cm)	1.65	1.55	1.7	1.55
6hrの長さ(cm)	1.9	1.65	1.95	1.7
膨潤(%)	148%	129%	152%	133%
かたさ評価	4.5	4	4.8	4
初期最大厚(cm)	0.77	0.78	0.78	0.78
最終最大厚(cm)	1.5	1.3	1.55	1.3
膨潤(%)	195%	167%	199%	167%

30

## 【0188】

## 観察結果:

- 1) 膨潤の結果はSNC-102錠と同程度である。
- 2) 浸蝕は見られない。
- 3) 膨潤(%)はロット111213-Aと比較してロット111213-Bが多い。
- 4) 膨潤した錠剤は膨潤試験中の6時間は完全で硬い。

40

## 【0189】

## 硬さ評価システム:

1. 酸中で6時間後に不定形。
2. 形状を大体保持。非常にやわらかい。
3. 形状を保持しているが、反発を示さない。
4. ピックアップされ得る。やや反発。
5. 非常に硬く、弾性。

50

【0190】

【表9】

表9. HCl 溶液中における実施例4の800mg錠の溶解特性

時間(h)	時間のSQ	HCl	
		111213-A	111213-B
0	0	0	0
1	1	30.21	29.97
2	1.4142	42.22	44.21
4	2	58.63	62.71
6	2.4495	70.15	74.75
10	3.1623	84.94	89.04
12	3.4641	88.14	92.79

10

【0191】

【表10】

表10. 酢酸溶液中における実施例4の800mg錠の溶解特性

時間(h)	111213-A	111213-B
0	0	0
1	36.41	34.24
2	49.75	47.42
4	68.76	64.53
6	80.72	77.94
10	93.94	92.93
12	96.34	95.68

20

【0192】

&lt;実施例7&gt;

[再製剤されたアカンプロサートの第一世代神経弛緩薬との合剤]

第一世代神経弛緩薬（抗精神病薬）は、統合失調症および他の精神障害の治療、さらには恶心および嘔吐の治療および防止に50年超用いられてきた。市場に導入されたそれらの薬物の最初のものはクロルプロマジンであった。他のものはチオリダジン、ペルフェナジン、トリフロペラジン、ハロペリドール、フルフェナジン、ロキサピン、およびモリンダンを含む。それらの共通の特徴は、全てがD2およびD3ドーパミン受容体の両方のドーパミンアンタゴニストであり、それぞれはそれぞれの独特の一連の効果を他の神経伝達物質の受容体に及ぼすということである。それらの薬物の大きな欠点の1つは、運動障害を引き起こすそれらの傾向である。急激な投与では、それらはパーキンソン症候群（振戦、固縮、運動緩慢、及び歩行障害）、さらにはジストニア、ジスキネジア、およびアカシジアを含む運動障害を引き起こし得る。慢性的に与えられると、薬物が中断された後にも持続して固定され得る慢性的運動障害を引き起こし得る。それらの障害は遅発性ジスキネジア（TD）、遅発性ジストニア、および遅発性アカシジアを含む。第一世代神経弛緩薬の長期使用によるTDおよび他の遅発性運動障害の発生率は25%を超える、高齢患者ではさらに高率である。一部はTDの非常に高いリスクゆえに、神経弛緩薬の第二世代が開発されており、慢性的投与によってTDおよび関連する運動障害を引き起こすより低いリスクを有する。それらの薬物はリスペリドン、クエチアピン、クロザピン、オランザピン、およびアリピプラゾールを含む。それらの薬物によるTDの発生率は5%未満であるが、全てが平均寿命に影響するのに十分な重度の代謝系の副作用を伴う。それらの副作用は体重増加、グルコース不耐性、および脂質代謝の障害を含む。クロザピンを例外として、第二世代神経弛緩薬は統合失調症および他の精神障害を治療するのにより有効なわけではない。クロザピンは、重度の精神病の治療法としてより有効であるが、さらなる深刻な医学的副作用、例えば無顆粒球症のかなりの発生率を含み、この薬物を用いる条件として、患者白

30

40

40

50

血球数の頻繁な監視を必要とする。第一世代神経弛緩薬、特により高い効力のものは、第二世代神経弛緩薬よりもかなり低い代謝系副作用の発生率を有し、一部の第一世代神経弛緩薬（例えばモリンダン）は全く有さない。

#### 【0193】

もしも第一世代神経弛緩薬が遅発性ジスキネジアを引き起こすかまたは悪化させる高いリスクなしに与えられ得るのであれば、それらは精神障害の大部分の患者を治療することについては第二世代神経弛緩薬よりも好ましいであろう。なぜならば、それらは後者の厄介な代謝系副作用を欠くことになるからである（多くの患者は第一世代抗精神病薬によるある程度の急性の錐体外路系副作用を有するだろうが、それらは多くの場合には用量を減らすこと、より強力でない薬に切り替えること、または抗パーキンソン病薬を追加することによって対処され得る。急性の錐体外路系副作用に対する耐性も生じ得る。TDおよび関連する可能性として不可逆的な遅発性運動障害は未だに第一世代抗精神病薬の使用の唯一の最大の欠点である）。本明細書の一部の実施形態は、徐放送達系による時限放出のために設計されたアカンプロサートの新規の製剤との第一世代神経弛緩薬の固定用量合剤を用いることに関する。かかる合剤は、既存の腸溶コーティング錠製剤が用いられた場合には、TDを治療するために必要なアカンプロサートの大きい用量ゆえに今まで実用的でなかったであろう。精神病患者に共通のコンプライアンスの問題を考慮すると、1日2錠超のレジメンは減少した効果の恐れがある。アカンプロサートの1グラムよりもかなり多くがTDを治療するために必要な場合には、第一世代神経弛緩薬有効用量とのTDのためのアカンプロサートの有効用量の合剤は、少なくとも3錠に分けられる必要があろう。なぜならば、1錠500mgよりもかなり大きい腸溶コーティングアカンプロサートの用量は、第2の薬物の添加なしでさえその錠剤が不快に大きくなることを必要とし得るからである。TDを治療するのに必要な腸溶コーティングアカンプロサートの実際の用量は実際にもっと高く、一部の場合には3グラム超であり得る。他方で、必要なアカンプロサートの異なる製剤の必要な用量が1グラム未満である場合には、精神病およびTDの両方に有効な治療は1または2錠の合剤の錠剤によって送達され得る。これは、アカンプロサートのグラム未満の用量および製剤を提供する本明細書に記載される本発明の製剤に当てはまる。

#### 【0194】

アカンプロサートの神経弛緩薬との共投与が全ての症例でTDの発生を完全に防ぐかどうかは公知でないが、アカンプロサートが中断された場合にある程度のジスキネジアが現れ得るとしても、与えられ続ければ、発症する任意のTDの重度を小さくするであろうということと、アカンプロサートがTDの症状を抑え得るということとが期待され得る。2つの症例において、確診されたTDおよび精神障害の患者はアカンプロサートを神経弛緩薬と一緒に服用し、それらのTD症状の完全な寛解を有した。それらの患者は、ベースラインでTDを有さずに同じ組み合わせを服用したとしてもTD症状はないであろう。第一世代神経弛緩薬が患者の大多数の確診されたTDを治療するのに有効なアカンプロサートの用量と共に投与される場合には、TDの発生率はより低くなるであろう。TDが一部の患者で発症したとしても、重度はアカンプロサートが与えられなかった場合よりも必然的に低度になるであろう。

#### 【0195】

したがって一部の実施形態は特に次の2つの技術に関する。（1）精神障害を治療するのに十分な第一世代神経弛緩薬の用量と遅発性ジスキネジアを治療または防止するのに十分なアカンプロサートの用量とを含有する組成物。神経弛緩薬の用量およびアカンプロサートの用量が1錠中において組み合わせられた組成物、ならびにそれらの用量が同時に送達される複数単位に分けられた組成物（例えば1つのブリストーパックに各薬物の1錠）を含む。（2）統合失調症、双極性障害、統合失調感情障害、精神病の特徴を有するうつ病、妄想性障害、他の精神病的状態、幻覚および妄想の症状の1つ以上を治療するための、かかる組成物の使用。一部の態様の組成物は、多くの場合にかかる薬物の使用に伴う恶心および嘔吐の症状をさらに治療または防止し得る。記載される技術において、使用は確

10

20

30

40

50

診された T D ありまたはなしの患者であり得る。アカンプロサートの好ましい製剤は本明細書に記載される種類の徐放製剤であろうが、アカンプロサートの他の製剤を用いる組成物はアカンプロサートの用量が十分である場合には目的にとって有効であり得る。

#### 【 0 1 9 6 】

驚くべき且つ意外なことに、一部の実施形態においては、T D を治療するための今までに記載された投与範囲よりも少ないアカンプロサートの用量が有効に用いられ得る。かかる少ない用量は T D の先に記載された治療に用いられる腸溶コーティング錠と同じ P K 特性を有さないかもしれません、かかる少ない用量は一部の実施形態において、腸溶コーティングアカンプロサートの同様に有効な用量によって生ずるものよりも小さい 2 4 時間 A U C を生じ得るにもかかわらずである。さらに、意外な発見として、アカンプロサートを神経弛緩薬と一緒に服用した T D および精神障害の患者が、アカンプロサート単独はそれらの症状に影響しないにもかかわらず、不安および激越の意外な改善を示した。

#### 【 0 1 9 7 】

当然のことながら、記載されている薬物動態（これは I R アカンプロサートおよびアカンプロサートの市販されている製剤の両方と決定的に異なる）から本明細書に記載されている治療効果を達成するためには、その系が実質的に同等な P K 曲線を非空腹および絶食状態で与え得る限りは、アカンプロサートの徐放送達系を製剤するための具体的な技術は問題ではない。これは製剤が実質的に同等なインピトロの放出動態を有し、G I 管内のその位置にかかわらず同様にその有効成分を放出する製剤であるということから導かれよう。

#### 【 0 1 9 8 】

表 1 1 は、第一世代神経弛緩薬とそれらが通常処方される 1 日用量の範囲とを挙げている。本明細書の一部の実施形態は表 1 2 の徐放技術の 1 つを実装する錠剤またはカプセル剤に関し、2 0 0 ~ 1 0 0 0 m g のアカンプロサートの用量を、表 1 1 に記載された薬物の 1 つの用量（その表に定められた用量の 1 つまたは下の表の最小用量の 1 / 2 の用量から、最大用量までまたはその間の任意の値）と一緒に送達する。一例として、錠剤は、徐放製剤中にアカンプロサートの 2 5 0 m g と一緒に製剤されたペルフェナジンの 4 m g を含み、ペルフェナジンはアカンプロサートのコアを取り囲むか、またはその代わりに錠剤全体にわたってアカンプロサートと混合され得る。

#### 【 0 1 9 9 】

#### 【 表 1 1 】

**表 11. 第一世代神経弛緩薬およびメトクロプラミド:1 日用量および固定用量合剤の錠剤の用量**

薬物	1 日用量範囲 (mg)	アカンプロサートとの組み合わせでの例 の 1 錠用量(mg)
チオリダジン	10~200	10, 25, 50, 100
クロルプロマジン	25~200	25, 50, 100
チオチキセン	2~50	2, 5, 10, 25
トリフロペラジン	5~50	5, 10, 25
フルフェナジン	2~50	2, 5, 10, 25
ハロペリドール	0.5~50	0.5, 1, 2, 5, 10, 20
ペルフェナジン	2~32	2, 4, 8, 16
ロキサピン	10~100	1, 10, 25, 50
モリンドン	10~200	10, 25, 50, 100
メトクロプラミド	5~60	5, 10, 15

#### 【 0 2 0 0 】

#### < 実施例 8 >

#### [ アカンプロサートの第二世代神経弛緩薬との合剤 ]

10

20

30

40

50

徐放アカンプロサートの用量は200mg～1000mgであり得る。神経弛緩薬の用量に関して、原則は、最小用量を、薬物の現在市販されている最小用量の約1/2とするということである。第一世代神経弛緩薬の一部の限定しない例の用量範囲の例が、表11に示されている。一部の第二世代神経弛緩薬の用量範囲の例は次の表12に示されている。例えば、神経弛緩薬の用量は下の表の最小用量の1/2から最大用量まで、またはその間の任意の値もしくは範囲であり得る。

【0201】

【表12】

表12

神経弛緩薬	最小用量	最大用量
アリピラゾール	1mg	30mg
アセナピン	1mg	10mg
イロペリドン	1mg	24mg
ルラシドン	10mg	120mg
オランザピン	1mg	20mg
パリペリドン	1mg	12mg
クエチアピン	12.5mg	400mg
リスペリドン	0.25mg	4mg
ジプラシドン	10mg	80mg

10

20

【0202】

<実施例9>

[アカンプロサートのSSRIおよびSNRI抗うつ薬との合剤]

SSRIおよびSNRIはOCDおよびPTSDに有効であり、両方の状態ともアカンプロサートによる治療にも反応し得る。また、SSRIおよびSNRIは抑うつおよび不安障害を治療するために用いられているが、反復的な望まれない常的な思考、知覚、および行動は症候群の一部であり得る。アカンプロサートおよびセロトニン再取り込み阻害薬は異なる作用機序を有するので、これらの障害に及ぼすそれらの治療効果は相乗的であり得る。公刊された研究は、333mgTIDの用量のキャンプラル（登録商標）を追加することによる全般性不安についてのSSRIの効果の増大を記載している（参照）。徐放アカンプロサートが1日1グラム未満の1日用量で1日1回または2回のスケジュールで有効であり得るという事実は、徐放アカンプロサートのSSRIまたはSNRIとの固定用量合剤を可能にする。

30

【0203】

徐放アカンプロサートの用量は200mg～800mgであり得る。一部の実施形態は、最小用量が薬物の現在市販されている最小用量の約1/2、例えば下の表の最小用量の1/2から最大用量まで、またはその間の任意の値である合剤に関する。

【0204】

## 【表13】

表13

SSRI または SNRI	最小用量	最大用量
シタロプラム	5mg	40mg
デスベンラファキシン	25mg	100mg
デュロキセチン	5mg	60mg
エスシタロプラム	2.5mg	20mg
フルオキセチン	5mg	40mg
フルボキサミン	12.5mg	100mg
ミルナシプラン	6.25	100mg
パロキセチン	5mg	40mg
セルトラリン	12.5mg	200mg
ベンラファキシン	12.5mg	150mg

10

20

30

40

50

## 【0205】

## &lt;実施例10&gt;

実施例3に記載されたアカンプロサートの具体的な徐放製剤の薬物動態特性が、ヒト対象（18歳超の年齢の健康な男性ボランティア）で一施設第I相研究によって試験された。研究で対処した具体的な問題は、（1）実施例3の製剤の薬物動態の用量比例性、（2）実施例3に記載されたアカンプロサートとIRアカンプロサート（アカンプロサート溶液）との比較、（3）実施例3の製剤と腸溶コーティングアカンプロサート錠の市販されている製剤（キャンプラル（登録商標））との非空腹状態および絶食状態での比較、ならびに（4）非空腹および絶食状態の実施例3の製剤の薬物動態の比較であった。研究の主な発見は、実施例3の製剤が、キャンプラル（登録商標）およびIRアカンプロサートの両方よりも治療上優れたものとなる薬物動態特性を有するということと、実施例3の製剤が、その薬物動態が非空腹および絶食状態において同等であるという際立った意外で治療上重要な特性を有するということとを示している。

## 【0206】

## &lt;実施例11&gt;

第1の研究において、対象は、標準的な高脂肪食の30分後に、徐放アカンプロサート（実施例3）の400mg、徐放アカンプロサート（実施例3）の800mg、または腸溶コーティングアカンプロサート（キャンプラル（登録商標））の666mgの1用量を服用した。アカンプロサートの血漿中濃度が投与の1時間以内（投与前）、ならびに投与の1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、36、および48時間後に測定され、薬物動態パラメータが算出された。

## 【0207】

11人の対象が400mg徐放アカンプロサート製剤を投与され、11人の対象が800mg徐放アカンプロサート製剤を錠剤で投与され、12人がキャンプラル（登録商標）666mgを投与された対象であった。結果は下の表14～15に示されている。

## 【0208】

用量比例性：SRアカンプロサートは、徐放アカンプロサート製剤の経口の1用量後に、400および800mg用量の両方とも直ちに吸収された。メディアン $T_{max}$ は400mgおよび800mg用量の両方で投与後4.00時間に起こり、 $T_{max}$ の範囲は400mg用量では3.00～5.00時間、800mg用量では3.00～6.00時間であった。平均 $C_{max}$ は800mg用量では299ng/mLであり、これは400mg用量の148ng/mLという平均値の本質的に2倍であった。徐放アカンプロサートの800mg用量の平均の $AUC_{0-t}$ および $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ4440および4600h·ng/mLであった。徐放アカンプロサートの400mg用量の平均の $AUC_{0-t}$ および $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ2220および2240h·ng/mLであった。800mg用量の $AUC_{0-t}$ は400mg用量のものの正確に2倍であり、800mg

用量の A U C <sub>0 - ∞</sub> は 4 0 0 m g 用量のものよりも最小限に大きかった。C <sub>m a x</sub>、A U C <sub>0 - t</sub>、および A U C <sub>0 - ∞</sub> のデータは、徐放アカンプロサート製剤の 1 用量の P K パラメータの用量比例性を示している。

#### 【 0 2 0 9 】

徐放アカンプロサート製剤の 8 0 0 m g 用量および徐放アカンプロサート製剤の 4 0 0 m g 用量の平均の見かけ上の消失半減期は、それぞれ 1 2 . 6 および 1 2 . 7 であった。これは、アカンプロサートの半減期が徐放アカンプロサート製剤の用量力価とは本質的に無関係であったということを示している。この観察結果は、徐放製剤が Q D または B I D で長期投与されたときに、治療閾値よりも高いあり得る定常状態の滞留時間の推測を可能にする。

10

#### 【 0 2 1 0 】

#### 【 表 1 4 】

表14. 健康な男性ボランティアに非空腹状態で投与された SR アカンプロサートの薬物動態の用量比例性

治療	800mg 徐放		400mg 徐放	
	パラメータ	N	平均±SD	N
C <sub>m a x</sub> (ng/mL)	11	299±67.2	11	148±60.4
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	11	4.00(3.00–5.00)	11	4.00(3.00–6.00)
AUC <sub>0-48</sub> (h·ng/mL)	11	4440±1090	11	2220±724
AUC <sub>0-∞</sub> (h·ng/mL) <sup>b</sup>	8	4600±1170	5	2240±665
t <sub>1/2</sub> (h)	8	12.6±4.42	5	12.7±5.75

<sup>a</sup>: このパラメータはメディアン(範囲)が報告されている。

<sup>b</sup>: PK 曲線の終わり部分が対象の全員で標準的なソフトウェアを用いてフィッティングすることはできなかったので、∞までの AUC および T<sub>1/2</sub> は全 11 対象では算出できなかつた。

20

#### 【 0 2 1 1 】

キャンプラル(登録商標)および 2 つの徐放製剤(3 つは全て非空腹状態で(高脂肪食の 30 分後に)投与された)の用量によって正規化した P K パラメータの比較が下に示され、下および図 5 に示されている。データは、8 0 0 m g 徐放製剤および 4 0 0 m g 徐放製剤のアカンプロサートの吸収の速度および程度(全身曝露 C <sub>m a x</sub> および A U C <sub>0 - 48</sub> 値によって表される)が、非空腹状態ではキャンプラル(登録商標) 6 6 6 m g のものよりも劇的に速く高いということを示した。例えば、非空腹状態では、キャンプラルの 8 0 0 m g は 1 0 0 n g / m L の C <sub>m a x</sub> さえ達成しないであろうし、ましてや 2 0 0 n g / m L を超える数時間の滞留時間は達成しないであろう。キャンプラル(登録商標)添付文書中の食事の影響の議論は、非空腹状態でのキャンプラルと S R 形態との間の C <sub>m a x</sub> の 3 倍超の違いに対応していない。表 1 5 のデータは、4 箔のキャンプラル錠(1 1 3 2 m g)さえも、薬物が非空腹状態で服用された場合には 2 0 0 n g / m L を超える最高血漿中レベルを確実には提供しないであろうということを意味している。

30

#### 【 0 2 1 2 】

40

## 【表15】

表15. 非空腹状態の健康な男性ボランティアに投与されたキャンプラル(登録商標)と  
徐放アカンプロサートカルシウムとの間の、用量によって正規化した薬物動態パラメータ  
の比較

製剤	N	GM(95%CI)a			
		DNC <sub>max</sub> * (ng/mL)	DNAUC <sub>0-48</sub> * (hr·ng/mL)	DNAUC <sub>0-∞</sub> * (hr·ng/mL)	T <sub>max</sub> ** (hr)
800mg 徐放	11	244 (207,288)	3607 (3191,4076)	NR	4.00 (3.00–5.00)
400mg 徐放	11	229 (177,297)	3570 (2783,4581)	NR	4.00 (3.00–6.00)
キャンプラル (登録商標)666mg	8	73 (56,96)	1684 (1199,2366)	NR	12.00 (10.00– 24.00)
比較		GMR[90%CI]			
		C <sub>max</sub> ***	AUC <sub>0-48</sub> ***	AUC <sub>0-∞</sub> ***	
800mg 徐放対キャンプラル(登録商標) 666mg		333.11 [269.40, 411.90]	214.14 [169.27, 270.90]	NR	
400mg 徐放対キャンプラル(登録商標) 666mg		312.74 [240.48, 406.72]	212.00 [167.04, 269.06]	NR	
400mg 徐放対 800mg 徐放		93.88 [77.67,113.48]	99.00 [84.66, 115.76]	NR	

a: GM=幾何最小二乗平均、CI=信頼区間。

\*: 自然 log 変換値について行われた混合効果モデルからの、逆変換した最小二乗平均および信頼区間。アカンプロサートの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-48</sub>、および AUC<sub>0-∞</sub> は 666mg に対して正規化された。DNC<sub>max</sub> は用量によって正規化した C<sub>max</sub> であり、DNAUC<sub>0-48</sub> は用量によって正規化した AUC<sub>0-48</sub> であり、DNAUC<sub>0-∞</sub> は用量によって正規化した AUC<sub>0-∞</sub> である。全てのパラメータは 800mg の用量に対して正規化された。

\*\*: メディアン(最小、最大)。

\*\*\*: GMR=治療間の幾何最小二乗平均比。

NR: 治療 C(キャンプラル(登録商標)666mg) の大部分の対象の AUC<sub>0-∞</sub> が推定不可能であったため、報告不可能。

治療 A: 800mg 徐放アカンプロサート製剤(Synchroneuron 社)

治療 B: 400mg 徐放製剤(Synchroneuron 社)

治療 C: キャンプラル(登録商標)666mg(2錠の 333mg 錠として)(Forest-Pharmaceuticals 社)

## 【0213】

非空腹状態において、キャンプラル(登録商標)の 666mg と比較した 00mg 徐放製剤および 400mg 徐放製剤の相対的なバイオアベイラビリティはそれぞれ 214% および 212% であった。相対的な C<sub>max</sub> はそれぞれ 333% および 313% であった。

## 【0214】

800mg および 400mg の実施例 3 の徐放製剤の 1 用量は、健康な成人男性に 14 日毎に投与されたときには安全であり良好に忍容された。胃腸系の有害事象は報告されておらず、薬物が食事と一緒に服用されたときにはアカンプロサートの GI 副作用がより少なくなるという臨床経験と一致している。

## 【0215】

<実施例 12>

10

20

30

40

50

別の研究では、対象は、実施例3の徐放アカンプロサート製剤の800mgを空腹状態で、実施例3の徐放アカンプロサート製剤の800mgを非空腹状態で服用した。比較のために別の研究が行われ、対象は、空腹状態で腸溶コーティングアカンプロサート(キャンプラル(登録商標))の666mgまたは非空腹状態で腸溶コーティングアカンプロサート(キャンプラル(登録商標))の666mgを服用した。結果は図6および7ならびに次の表16および17に表されている。

【0216】

【表16】

表16. 12人の健康な男性ボランティアへの徐放アカンプロサートカルシウム錠の800Mgの経口投与後の、非空腹状態および絶食状態の血漿中濃度

時間(hr)	平均血漿中濃度(ng/mL)	
	SR アカンプロサート Ca(800mg) ／非空腹	SR アカンプロサート Ca(800mg) ／空腹
0	0	0
1	96	196
2	233	263
3	292	266
4	291	271
5	230	231
6	199	185
8	149	112
10	127	87
12	88	75
18	63	65
24	52	61
36	39	40
48	47	42

【0217】

10

20

30

## 【表17】

表17. 6人の健康な男性ボランティアへの腸溶コーティングアカンプロサートカルシウム錠の 666Mg(キャンプラル(登録商標))の経口投与後の、非空腹状態および絶食状態の血漿中濃度

時間(hr)	平均血漿中濃度(ng/mL)	
	キャンプラル(登録商標) 666mg ／非空腹	キャンプラル(登録商標) 666mg ／空腹
0	0	0
1	0	0
2	0	11
3	0	52
4	0	106
5	0.4	135
6	2	140
8	10	135
10	30	101
12	83	90
18	53	84
24	63	80
36	40	49
48	37	36

10

20

30

40

50

## 【0218】

S R アカンプロサートカルシウムの薬物動態が非空腹および絶食状態で非常に類似しているということは直ちに明らかである。実際に、それらは F D A 基準によれば生物学的に同等である。一方で、キャンプラル(登録商標)の薬物動態は非空腹および絶食状態で劇的に異なる。示されたデータでは、非空腹状態の  $C_{max}$  および  $AUC(0 - 48)$  の両方が絶食状態よりも 41 % 低い。

## 【0219】

それらの薬物動態データは、非空腹または絶食状態で与えられたかどうかにかかわらず、実施例 3 の S R アカンプロサート製剤が、800 mg の 1 用量後に 4 時間超にわたって 200 ng / mL を超える平均のアカンプロサート血中レベルを生じることが可能であるということを示している。対照的に、キャンプラル(登録商標)の用量比例性を仮定すると、キャンプラル(登録商標)の 800 mg 用量はこの閾値を非空腹状態でも絶食状態でも達成しないであろう。実際に、非空腹状態でのキャンプラル(登録商標)の 800 mg 用量はわずか 100 ng / mL の  $C_{max}$  を生ずることになる。明らかな結果は、同じミリグラム用量では、実施例 3 の S R アカンプロサートがキャンプラルよりも神経精神系の障害を治療するのに有効であろうということである。

## 【0220】

徐放技術の製剤(実施例 3 のものを含む)は大いによりバイオアベイラブルであるので、非空腹状態においてキャンプラル(登録商標)よりも明らかに優れている。絶食状態では、製剤は、キャンプラル(登録商標)の 800 mg 用量の予想される  $C_{max}$  よりも 45 % 高い  $C_{max}$  を有する(これは 666 mg 用量について観察された  $C_{max}$  に基づき、用量比例性を仮定している)。より高い  $C_{max}$  は、治療有効性に必要な閾値レベルでのより長い滞留時間を意味する。

## 【0221】

食事と一緒に投与がキャンプラル(登録商標)錠のバイオアベイラビリティに及ぼす大きい負の効果を考慮すると、本明細書に記載される新規の製剤のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響がなかったということは非常に驚くべきである。非空腹および絶食状

態の本明細書の新規の製剤の観察された生物学的同等性は、腸内のアカンプロサートの吸収に及ぼす食事の負の効果が、非空腹状態の胃へのアカンプロサートの徐放の吸収効果によって正確に相殺されているということを意味する。対立する効果同士のこの同等性は極めて異例であり、アカンプロサートおよびその先に公知の製剤について公知のことからは予測され得なかった。

## 【0222】

## &lt;実施例13&gt;

4つのヒトボランティア群がこの第I相研究では比較された。(A) 800mg 徐放アカンプロサート錠(非空腹状態)、(B) 800mg 徐放アカンプロサート錠(絶食状態)、(C) キャンプラル(登録商標) 666mg(絶食状態)、および(D) アカンプロサートカルシウム 800mg 経口水溶液(絶食状態)。血漿試料が投与の1時間以内(投与前)ならびに投与の1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、36、および48時間後に採取された。

10

## 【0223】

## 【表18】

表18. 治療 A、B、C、および D を投与された健康な対象のアカンプロサートの血漿中  
薬物動態パラメータの、薬物動態パラメータの概要(平均および SD)

	800mg 徐放錠、 非空腹		800mg 徐放錠、 絶食		キャンプラル (登録商標) 666mg 錠、絶食(用量によつ て正規化した結果)		アカンプロサート カルシウム 800mg 溶液、絶食	
パラメータ	N	平均±SD	N	平均±SD	N	平均±SD	N	平均±SD
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12	309±108	12	322±156	6	179±106	6	528±206
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	12	3.00 [2.00, 4.00]	12	2.00 [1.00, 4.00]	6	8.00 [4.00, 12.00]	6	1.00 [1.00, 2.00]
AUC <sub>0-48</sub> (h·ng/mL)	12	3970±841	12	3870± 1040	6	3400± 1050	6	5030±576

20

:メディアン[範囲]、NA:適用不可能。

治療 A:800mg 徐放錠(Synchroneuron 社)、非空腹状態。

治療 B:800mg 徐放錠(Synchroneuron 社)、絶食状態。

治療 C:キャンプラル(登録商標) 666mg(2錠の 333mg 錠)(Forest-Pharmaceuticals 社)、絶食状態。

治療 D:アカンプロサートカルシウム 800mg 経口水溶液(Synchroneuron 社)、絶食状態。

30

## 【0224】

## 結果:

(1) S R アカンプロサートが非空腹および絶食状態で同等な A U C および C<sub>m a x</sub> を有するということを確認。

40

(2) 絶食状態のキャンプラル(登録商標)の平均の用量によって正規化した A U C は、絶食状態の S R アカンプロサートの A U C の 88% であるが、キャンプラル(登録商標)の平均 C<sub>m a x</sub> は S R アカンプロサートの平均 C<sub>m a x</sub> の 56% に過ぎなかったことを示す。したがって、治療閾値よりも高いキャンプラル(登録商標)の滞留時間は、S R アカンプロサートによって達成されるものよりも低いであろう。一部の場合には、薬物が絶食状態で服用されたときに S R アカンプロサートは治療閾値の血中レベルを達成するが、同じ用量のキャンプラル(登録商標)は達成しないであろう。

(3) アカンプロサート溶液が絶食状態で S R アカンプロサートよりもバイオアベイラブルであり、溶液の A U C は S R アカンプロサートの A U C よりも 30% 大きいということを示す。しかしながら、溶液の C<sub>m a x</sub> は 64% 高かった。溶液の不相応により高い C<sub>m</sub>

50

$C_{max}$  は、治療閾値よりも高い所与の時間を達成するのに必要な溶液の用量が、同じ治療滞留時間達成するのに必要な SR アカンプロサートの用量よりも高い  $C_{max}$  を与えるであろうということを意味する。より高い  $C_{max}$  は、アカンプロサートの血漿中レベルに関連する有害作用のより大きい可能性を意味する。また、アカンプロサート溶液（または、アカンプロサートは胃または腸液中に非常に可溶であるので IR アカンプロサート錠）は、GI 管内のアカンプロサートまたはその関連するカチオンの高い局所濃度によって引き起こされる副作用のより大きい可能性を有するであろう。これらの事実は、共に SR アカンプロサートの IR アカンプロサートよりも優れた忍容性を意味する（キャンプラル（登録商標）は、アカンプロサート錠が胃で直ちに溶解した場合の GI 副作用に関する問題ゆえに腸溶コーティング錠として開発された可能性が高い）。さらに、IR アカンプロサート溶液のバイオアベイラビリティは非空腹状態（REF）で服用された場合に減少するが、これは SR アカンプロサートでは遭遇されない問題である。したがって、SR アカンプロサートは 3 つの点でアカンプロサート溶液よりも治療上優れている。（1）錠剤を服用することの方が液体よりも便利であり、（2）胃内の薬物のより高い局所濃度と治療閾値より高い所与の滞留時間のより高い血漿中  $C_{max}$  の両方ゆえに、GI 忍容性および恐らく全身毒性は溶液の方が悪い可能性が高く、（3）SR アカンプロサートは治療効果の低下なしに適宜食事と一緒に服用され得る。これはより良好な治療アドヒアランスおよびより良好な GI 忍容性を意味し、後者は、空腹で服用された場合に GI 不調を引き起こす薬物を、食事と一緒に服用された場合には患者が多くの場合に忍容するからである。IR アカンプロサート錠剤はアカンプロサート溶液よりも便利であろうが、それでも SR アカンプロサートには劣るであろう。

10

20

30

## 【0225】

## [ 800 mg 徐放錠剤の薬物動態に及ぼす食事の影響 ]

800 mg 徐放アカンプロサート製剤が非空腹および絶食状態で投与されたとき、平均  $C_{max}$  はそれぞれ 309 または 322 ng / mL であった。非空腹群のメディアン  $T_{max}$  は絶食群のものよりも 1 時間大きかった（3 時間対 2 時間）。

## 【0226】

800 mg 徐放アカンプロサート錠の吸収の速度および程度（ $C_{max}$  の最高曝露および  $AUC_{0-\infty}$  値の全身曝露によって表される）は試験治療と参照治療との間で同程度であった（それぞれ 96.75% および 103.13%）。結果は、吸収の速度および程度に関して 800 mg 徐放アカンプロサート錠に及ぼす食事の影響はないということを示している。

## 【0227】

SR アカンプロサートを非空腹状態で服用した対象と SR アカンプロサートを絶食状態で服用した同じ対象との間での、アカンプロサートの  $C_{max}$  の幾何平均比の 90% 信頼区間は [ 74.39%, 125.84% ] であった。試験治療群（非空腹状態）と参照治療群（絶食状態）との間のアカンプロサートの  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均比の 90% 信頼区間は [ 88.74%, 119.85% ] であった。

## 【0228】

## 【表19】

表19. 800Mg 徐放錠の経口の1用量を非空腹および絶食状態で投与された健康な男性ボランティアの、アカンプロサートの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較

薬物	N	AUC (0-8h)	AUC (0-12h)	AUC (0-48)	AUC (0-8)対 AUC (0-48)比	AUC (0-12)対 AUC (0-48)比
SR アカンプロサート、空腹	12	1621	1983	3872	0.416	0.512
SR アカンプロサート、非空腹	12	1593	2086	3967	0.400	0.525
キヤンプラー、絶食	6	144.8	377.0	2168	0.0632	0.164
キヤンプラー、非空腹	12	668	1098	3418	0.191	0.317

注:AUC(0-t)は線形補間によってPKのポイントデータから算出された。平均は算術平均である。

平均比は個々の対象のAUC比の平均である(個々の対象の平均AUCの比ではない)。

AUC 単位:ng\*hr/mL

10

20

30

## 【0229】

[ 8 0 0 m g S R アカンプロサート錠剤対アカンプロサートカルシウム 8 0 0 m g 経口溶液の絶食状態の統計的比較 ]

健康な男性ボランティアが絶食状態で 8 0 0 m g アカンプロサート S R 錠および 8 0 0 m g アカンプロサートカルシウム溶液の経口の1用量を服用したとき、平均  $C_{m a x}$  はそれぞれ 3 2 2 および 5 2 8 n g / mL であった。錠剤群のメディアン  $T_{m a x}$  は溶液群のものよりも 1 時間長かった ( 2 時間対 1 時間 ) 。

## 【0230】

アカンプロサートの試験製剤 ( 8 0 0 m g 徐放錠 ) の吸収の速度および程度 ( 最高曝露  $C_{m a x}$  および全身曝露  $A U C_{0 - 4 8}$  の値によって表される ) は、絶食状態では参照製剤 ( アカンプロサートカルシウム経口溶液 ) のものよりもそれぞれ遅く ( 4 0 . 5 3 % ) 、低かった ( 2 4 . 8 1 % ) 。

## 【0231】

8 0 0 m g 徐放アカンプロサート錠、アカンプロサートカルシウム経口溶液) の間の、アカンプロサートの用量によって正規化した  $C_{m a x}$  および  $A U C_{0 - 4 8}$  の幾何平均比の 9 0 % 信頼区間はそれぞれ ( [ 4 1 . 5 7 % , 8 5 . 0 9 % ] ) および ( [ 6 1 . 4 8 % , 9 1 . 9 6 % ] ) であった。

## 【0232】

結果は、絶食状態では、アカンプロサートカルシウム経口溶液と比較した 8 0 0 m g S R アカンプロサート錠の相対的なバイオアベイラビリティが 7 5 . 1 9 % であったということを示している。

## 【0233】

## 【表20】

表20. 絶食状態で800Mg徐放錠剤およびアカンプロサートカルシウム800Mg経口溶液の経口の1用量を投与された健康な男性ボランティアの、アカンプロサートの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較

治療	N	GM(95%CI) <sup>a</sup>			
		C <sub>max</sub> * (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> * (hr·ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> * (hr·ng/mL)	T <sub>max</sub> ** (hr)
800mgSR錠	12	247 [190, 322]	3134 [2670, 3679]	NA	2.00 [1.00,4.00]
アカンプロサート カルシウム経口溶液	6	416 [290, 597]	4168 [3427, 5068]	NA	1.00 [1.00,2.00]
比較		GMR(%) [90%CI]			
		C <sub>max</sub> ***	AUC <sub>0-48</sub> ***		
SR錠対アカンプロサートカルシウム 経口溶液		59.47 [41.57, 85.09]	75.19 [61.48,91.96]		

\*: GM=幾何最小二乗平均、CI=信頼区間。

\*: 自然 log 変換値について行われた混合効果モデルからの、逆変換した最小二乗平均および信頼区間。アカンプロサートの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-48</sub>、および AUC<sub>0-∞</sub> は 666mg に対して正規化された。

\*\*: メディアン(最小、最大)。

\*\*\*: GMR=治療間の幾何最小二乗平均比。

NA: AUC<sub>0-∞</sub> は大部分の対象について見積もられ得なかつたため、利用不可能。

10

20

30

40

## 【0234】

[800mg徐放アカンプロサート製剤対キャンプラル(登録商標)666mgの絶食状態の統計的比較]

800mg徐放アカンプロサート錠およびキャンプラル(登録商標)666mgが絶食状態で投与されたときには、平均の用量によって正規化した C<sub>max</sub> はそれぞれ 322 および 179 ng / mL であった (800mg徐放アカンプロサート製剤のときおよび)。

800mg徐放製剤群のメディアン T<sub>max</sub> はキャンプラル(登録商標)666mg群のものと比較して 6 時間短かった (2 対 8 時間)。

## 【0235】

アカンプロサートの試験製剤 (800mg徐放錠) の吸収速度 (最高曝露 C<sub>max</sub> 値によって表される) は、絶食状態で参照製剤 (キャンプラル(登録商標)666mg) のものと比較して速かった (55.14%)。

## 【0236】

アカンプロサートの試験製剤 (800mg徐放錠) の吸収の程度 (全身曝露 AUC<sub>0-t</sub> 値によって表される) は、絶食状態ではキャンプラル(登録商標)666mg と同程度 (96.06%) であった。

## 【0237】

アカンプロサートの用量によって正規化した C<sub>max</sub> および用量によって正規化した AUC<sub>0-t</sub> の幾何平均比の 90 % 信頼区間は、800mg徐放製剤とキャンプラル(登録商標)666mgとの間でそれぞれ [108.43%, 221.96%] および [78.55%, 117.48%] であった (統計的比較の結果に基づく)。

## 【0238】

したがって、結果は、アカンプロサートが徐放製剤からはより速く吸収され、吸収の程度はキャンプラル(登録商標)666mgと類似であるということを示している。

## 【0239】

## 【表21】

表21. 800Mg 徐放錠剤(Table)およびキャンプラル(登録商標)666Mg 錠の経口の1用量を絶食状態で投与された、健康な対象のアカンプロサートの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較

治療	N	GM(95%CI) <sup>a</sup>			
		DNC <sub>max</sub> * (ng/mL)	DNAUC <sub>0-48</sub> * (hr·ng/mL)	DNAUC <sub>0-∞</sub> * (hr·ng/mL)	T <sub>max</sub> ** (hr)
800mg 徐放錠	12	247 [190, 322]	3134 [2670,3679]	NA	2.00 [1.00, 4.00]
キャンプラル (登録商標)666mg (2×333mg)錠	6	159 [111, 229]	3262 [2682,3967]	NA	8.00 [4.00, 12.00]
比較		GMR(%) [90%CI]			
		C <sub>max</sub> ***	AUC <sub>0-48</sub> ***		
800mg 徐放錠対キャンプラル(登録商標) 錠		155.14 [108.43, 221.96]	96.06[78.55,117.48]		

<sup>a</sup>: GM=幾何最小二乗平均、CI=信頼区間。

\*: 自然 log 変換値について行われた混合効果モデルからの、逆変換した最小二乗平均および信頼区間。アカンプロサートの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-48</sub>、および AUC<sub>0-∞</sub>は 666mg に対して正規化された。

\*\*: メディアン(最小、最大)。

\*\*\*: GMR=治療間の幾何最小二乗平均比。

NA: AUC<sub>0-∞</sub>は大部分の対象について見積もられ得なかつたため、利用不可能。

治療 B: 絶食状態の 800mg 徐放錠(Synchroneuron 社)。

治療 D: 絶食状態のキャンプラル(登録商標)666mg(2錠の 333mg 錠として)(Forest-  
Pharmaceuticals 社)。

10

20

30

40

50

## 【0240】

## &lt;実施例16&gt;

非空腹および絶食状態における S R 製剤の同等な薬物動態という非常に意外な発見は、S R 製剤の錠剤が非空腹および絶食状態で同じ運命を有するかどうか(予想に反して、錠剤は絶食状態の胃に数時間滞留するかどうか)という疑問を提起した。典型的には、さらに大きい錠剤が、胃の筋肉の強い周期的収縮によって生ずる強力な「ハウスキーピングウェーブ」によって胃から迅速に排出される。

## 【0241】

疑問に答えるために、ガンマシンチグラフィ研究が行われた。放射性標識された実施例3の S R 錠剤を用い、それらはボランティア対象によって非空腹状態および絶食状態の両方で服用された。示される通り、研究は錠剤の運命が非空腹と絶食状態との間で大きく異なるということを示した。錠剤は非空腹状態では何時間も(6人の対象の1人では4.5時間、残りの5人では16時間)胃に滞留し、空腹状態では小腸に速やかに排出される。この研究は、徐放錠剤の非空腹・絶食薬物動態の同等性の基礎にある機序について次の仮説を支持している。非空腹状態では、S R 錠剤によって放出されるアカンプロサートのほぼ全ては胃で放出され、したがって薬物は見込みある吸収のために小腸の全表面に(曝露されるであろう。対照的に、絶食状態で服用された錠剤によって放出されるアカンプロサートの多くは小腸中においてより遠位で(典型的には回腸で)放出される。絶食状態の S R 錠剤と比較して、非空腹状態の S R 錠剤はアカンプロサートのより多くを小腸全体に提供する。アカンプロサートの吸収の大部分は拡散によっているので、薬物が経時的に曝露される腸表面の領域におけるこの増大は、非空腹状態での吸収を増大させる。非空腹状態と比較して絶食状態では、錠剤は薬物の 1 / 2 さえも排出しないうちに空腸に 0 . 5 ~ 2 . 5 時間未満で到達する。非空腹状態および絶食状態の薬物動態の違いは、G I 管内の S R 錠剤の移動、薬物の吸収の食事による直接的妨害、および錠剤からの薬物の放出の動態

に関係している。実施例 3 の S R 錠剤の場合には、インピトロの研究から、錠剤からのアカンプロサートの放出速度は非空腹状態（薬物の大部分は大体の pH = 1 . 0 で胃液中に放出される）および絶食状態（薬物の大部分は大体の pH = 4 . 5 で空腸および回腸で放出される）で同じだと推察する。際立って、S N C - 1 0 2 からのアカンプロサートの P K に影響する 3 つの因子は非空腹 - 絶食の同等性（A U C および C<sub>m a x</sub> の）を生ずる。この実に際立った意外で前向きには予測不可能な発見は、カルボマ（カルボポール 9 7 4 P）を主な添加剤として用いる上に記載された組成物によって生じたが、ある程度異なる化学組成を有する徐放錠によって再現されると予想され得る。ただし、（1）錠剤は十分に大きく（例えば少なくとも 1 つの寸法は 1 0 mm を超える）、非空腹状態で服用された場合には 4 時間以上胃に留まり、（2）錠剤はその物理的完全性を pH = 1 . 0 または pH = 4 . 5 の溶液中で 1 2 時間以上維持し、（3）錠剤はアカンプロサートをインピトロで実施例 3 に記載されている製剤と類似の時間 - 濃度曲線で放出し、（4）錠剤は本質的に同じ時間 - 濃度曲線を pH = 1 . 0 および pH = 4 . 5 で有するものとする。例えば、カルボポール 9 7 1 P を主要な添加剤として用いる錠剤はそれらの特性をインピトロで有することが示された。それらのまたは他のカルボマを種々の他の二次的な添加剤と一緒に用いる類似の錠剤は類似のインピトロおよびインピボの特性を有する。なぜなら、種々のカルボマ添加剤によって作られた徐放錠剤は、高度に酸性の溶液およびより酸性でない溶液の両方の中にあってそれらの完全性を維持すること、有効成分を拡散によって放出することが示されているからである。

10

20

30

## 【 0 2 4 2 】

[ 空腹および非空腹状態でのサマリウム - 1 5 3 によって放射性標識された 8 0 0 m g 徐放アカンプロサート錠の胃内滞留を評価するための、健康な男性ボランティアにおけるガンマシンチグラフィ研究の手順 ]

この実験に用いられた放射性核種は、1 0<sup>3</sup> KeV の 線エネルギーと 4 6 時間の半減期とを有する<sup>1 5 3</sup> Sm であった。3 ミリグラムの量の非放射性<sup>1 5 2</sup> Sm 酸化サマリウムが各 8 0 0 m g S R アカンプロサート錠に組み込まれた。これは、サマリウムの非放射性同位体（<sup>1 5 2</sup> Sm）の 3 m g を含有する徐放アカンプロサート錠を製造し、それらを M U R R 原子炉（ミズーリ州コロンビア）で放射線照射して<sup>1 5 3</sup> Sm を作り出すことによって達成された。これは S c i n t i p h a r m a によって供給された説明書に従って行われた。

40

## 【 0 2 4 3 】

放射線照射時間は、シンチグラフィ実験の時点で<sup>1 5 3</sup> Sm の約 7 0 マイクロキュリを生ずるように選択された。

50

## 【 0 2 4 4 】

対象 0 0 1 ~ 0 0 6 はそれぞれ指定した時間に剤形（d o s e f o r m）を投与され、これが 0 時間（0 . 0）と呼ばれた。

50

## 【 0 2 4 5 】

連続したガンマシンチグラフィ画像が 1 5 分インターバルで 1 0 時間の所要時間連続して撮影され、次に研究を完了するために適宜さらなる画像撮影が 1 2 、 1 4 、および 2 4 時間に行われた。各 1 5 分の撮影インターバルは 3 回の 1 分間のデータ収集からなった。画像収集時間はそれぞれの時点の胃腸管内の放射性標識された剤形（d o s e f o r m）の位置の同定を可能にし、ある G I 位置から別の G I 位置への錠剤の通過の時間経過を提供した。

50

## 【 0 2 4 6 】

例えば、非空腹状態の対象 0 0 1 は 1 6 . 5 時間の撮影期間中ずっと胃に錠剤を滞留させたが、空腹状態の同じ対象は錠剤を胃から約 0 . 7 5 時間で十二指腸に排出し、その後で錠剤は速やかに空腸に移動した。錠剤は空腸に 2 . 7 5 時間まで留まり、そこで回腸に約 1 時間移動し、4 . 5 時間に上行結腸に出た。横行結腸に入ってそこに 3 時間滞留した後に下行結腸に移動して、そこに 9 . 5 時間まで視認可能であった。

50

## 【 0 2 4 7 】

図 8 および 9 は対象 001 の GI 管内の錠剤の画像を示す。錠剤はその形状および寸法を空腹および非空腹状態両方の GI 管内で実質的に保っていたということが分かる。

【0248】

対象 001 ~ 006 の GI 管滞留時間が下の表 22 に要約されている。平均滞留時間は表 23 に示されている。

【0249】

【表 22】

表22. 非空腹および空腹状態の健康な男性ボランティアの胃腸管内の 800MgSR アカンプロサート錠の通過(ガンマシンチグラフィによって測定)

位置		各対象の滞留時間(h)					
		001	002	003	004	005	006
非空腹状態	胃	16.5	16.5	16.5	16.5	4.5	16.5
	空腸(jejunum)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	回腸	NA	NA	NA	NA	3	NA
	上行結腸	NA	NA	NA	NA	5.5	NA
空腹状態	胃	0.75	0.25	2.25	2.25	0.75	0.25
	空腸	2	1	1.25	2.25	1	1
	回腸	0.75	3.25	1	1	2.75	1
	上行結腸	1	1	3	9.5	8.5	NA
	横行結腸	3	1	1	1	11	1.25
	下行結腸	1	1	NA	NA	NA	2

10

20

30

【0250】

【表 23】

表23. 各 GI 部位の平均の錠剤滞留時間(h)

GI 部位	空腹	非空腹
胃	1.1	14.4
空腸	1.4	0
回腸	1.6	3
上行結腸	3.8	5.5
横行結腸	3	0
下行結腸	.7	0

【0251】

本明細書に記載された主題は、異なる他の方法、組成物、および / または成分に含有されるかまたは組み合わされた異なる方法、組成物、および / または成分を場合によっては例示する。当然のことながら、種々の記載された方法、組成物、成分、およびその組み合わせは限定しない例として提供されているに過ぎず、実際には同じ目的および / または機能を達成する多くの他のものが実施され得る。本明細書に記載された製剤および組成物に用いられ得るさらなる限定しない例のポリマは、PHARMACEUTICAL POLYMERS in MARTIN'S PHYSICAL PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, Sixth Edition 2010 (Patrick J. Sinko, published by Wolters Kluwer, ISBN: 9780781797665) の Chapter 20、p. 492 - 515 に見いだされ、ハイパーテキスト転送プロトコル (http://www.wolterskluwer-vitalstrream.com/samplecontent/9780781797665\_Sinko/samples/Chapter\_20.pdf) によって download.ww.com/wolterskluwer-vitalstream.com/samplecontent/9780781797665\_Sinko/samples/Chapter\_20.pdf から電子的に入手可能である。その全体は参照によって本明細書に援用される。

40

50

**【 0 2 5 2 】**

本明細書の実質的に任意の複数形および／または単数形の用語の使用に関して、当業者は、文脈および／または適用に合わせて複数形から単数形および／または単数形から複数形に言い換え得る。種々の単数形／複数形の入れ替えは本明細書においては明瞭性のために明示的に示され得る。

**【 0 2 5 3 】**

当業者には当然のことながら、通常は、本明細書および特に添付の特許請求の範囲（例えば、添付の特許請求の範囲の本文）において用いられる用語は「開放的な」用語として通常は意図されている（例えば、用語「含む」は「含むが限定されない」と解釈され、用語「有する」は「少なくとも有する」と解釈され、用語「含む」は「含むが限定されない」と解釈されるなど）。さらに当業者には当然のことながら、導入された請求項の記載の具体的な数字が意図される場合には、かかる意図は請求項中に明示的に記載され、かかる記載の非存在下では、かかる意図は存在しない。例えば、理解の一助として、次の添付の特許請求の範囲は、請求項の記載を導入するための前置表現「少なくとも 1 つ」および「1 つ以上」の使用を含有し得る。しかしながら、かかる表現の使用は、不定冠詞「a」または「a n」による請求項の記載の導入が、かかる導入された請求項の記載を含有する任意の具体的な請求項を、1 つののみのかかる記載を含有する実施形態に限定するということを意味するとは、同じ請求項が前置表現「1 つ以上」または「少なくとも 1 つ」および「a」または「a n」などの不定冠詞を含むときであっても解釈されない（例えば、「a」および／または「a n」は「少なくとも 1 つ」または「1 つ以上」を意味すると典型的には解釈される）。これは、請求項の記載を導入するために用いられる定冠詞の使用にも当てはまる。さらに、導入された請求項の記載の具体的な数が明示的に記載されている場合であっても、当業者には当然のことながら、かかる記載は少なくとも記載された数を意味すると典型的には解釈される（例えば、「2 つの記載」という最低限の記載は、他の修飾語なしでは、少なくとも 2 つの記載、または 2 つ以上の記載を典型的には意味する）。さらに、「A、B、および C の少なくとも 1 つなど」に類似の慣用表現が用いられている場合、通常はかかる慣用表現は当業者がその慣用表現を理解する意味に意図されている（例えば、「A、B、および C の少なくとも 1 つを有するシステム」は、A のみ、B のみ、C のみ、A および B 両方、A および C 両方、B および C 両方、ならびに／または A、B、および C 全てを有するシステムを含むが、それらに限定されないなど）。「A、B、および C の少なくとも 1 つなど」に類似の慣用表現が用いられている場合、通常はかかる慣用表現は当業者がその慣用表現を理解する意味に意図されている（例えば、「A、B、および C の少なくとも 1 つを有するシステム」は、A のみ、B のみ、C のみ、A および B 両方、A および C 両方、B および C 両方、ならびに／または A、B、および C 全てを有するシステムを含むが、それらに限定されないなど）。当業者にはさらに当然のことながら、2 つ以上の代替的な用語を示す実質的に任意の離接的な語および／または表現は、明細書、請求項、または図面であるかどうかにかかわらず、用語の 1 つ、用語のいずれか、または両方の用語を含む可能性を考えていると理解される。例えば、表現「A または B」は「A」または「B」または「A および B」の可能性を含むと理解される。

**【 0 2 5 4 】**

値のある範囲が提供されている場合には、文脈が明らかに別様に記さない限り、その範囲の上限と下限との間の各介在値も下限の単位の 1 / 10 まで具体的に開示されていると理解される。記載された範囲の任意の記載された値または介在値と記載された範囲の任意の他の記載された値または介在値との間の各小範囲は、本発明に包含される。それらの小範囲の上限および下限は、独立して範囲内に含まれ得るかまたは除外され得る。上下限のどちらかまたは両方が小範囲に含まれるかまたはどちらも含まれない場合の各範囲も、本発明に包含され、記載された範囲の任意の具体的に除外される上下限に従う。記載された範囲が上下限の 1 つまたは両方を含む場合には、それらの含まれた上下限のどちらかまたは両方を除外した範囲も、技術の実施形態に含まれる。

**【 0 2 5 5 】**

10

20

30

40

50

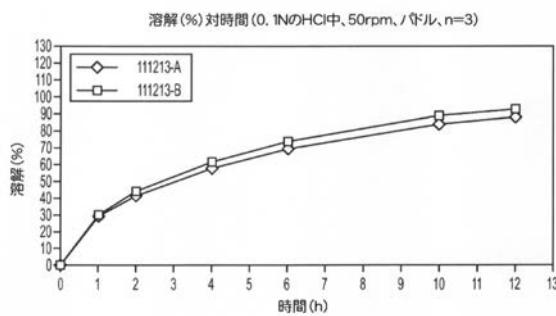
本明細書において論じられた公刊物は、単に本願の出願日以前のそれらの開示ゆえに提供されている。本明細書の何も、本発明の実施形態が先行発明としてかかる公刊物よりも先行する権利を有さないという承認として理解されるものではない。さらに、提供された公刊日は実際の公刊日とは異なり得、独立して確認される必要があり得る。公刊物に開示された主題は、任意の方法、組成物、添加剤（その範囲および用量を含む）などを含めて、それらの全体が参照によって本明細書に援用される。

#### 【0256】

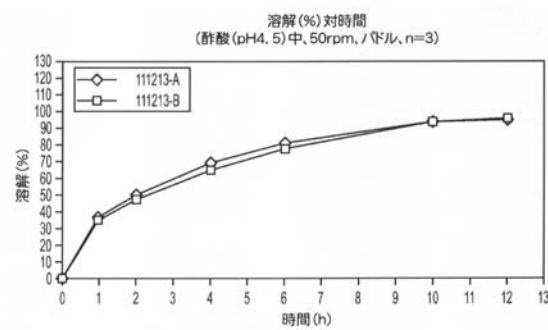
本明細書に記載された実施形態の多くの改変および変形はその範囲から逸脱することなしになされ得、当業者には明らかである。また、種々の態様および実施形態が本明細書において開示されたが、他の態様および実施形態が当業者には明らかであろう。本明細書において開示された種々の態様および実施形態は例示の目的のためであって、限定することを意図されておらず、厳密な範囲および趣旨は添付の特許請求の範囲によって示される。

10

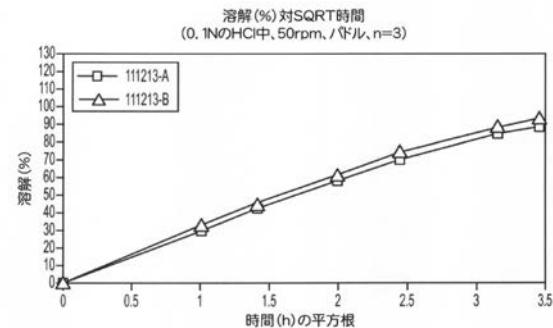
【図1】



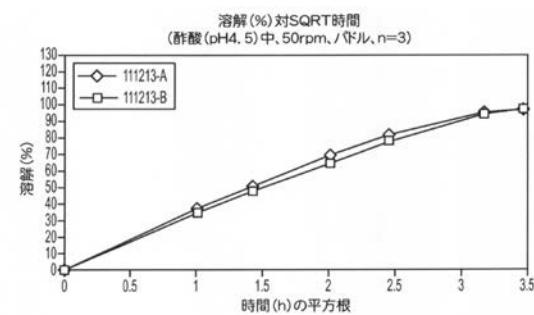
【図2】



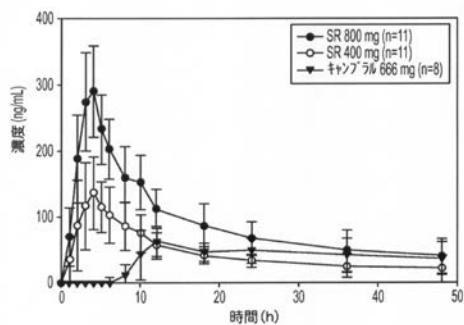
【図3】



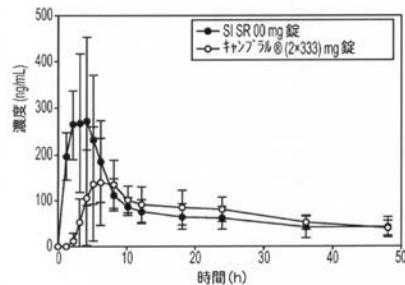
【図4】



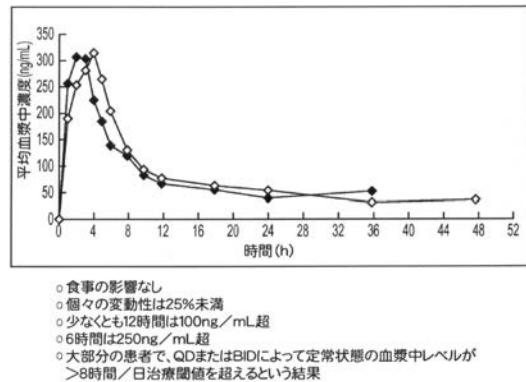
【図5】



【図7】



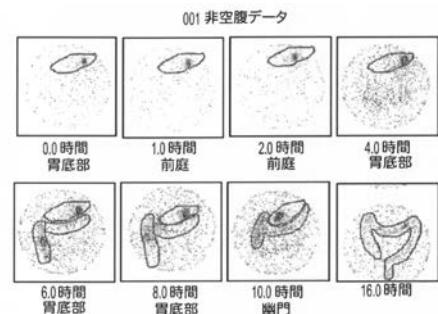
【図6】



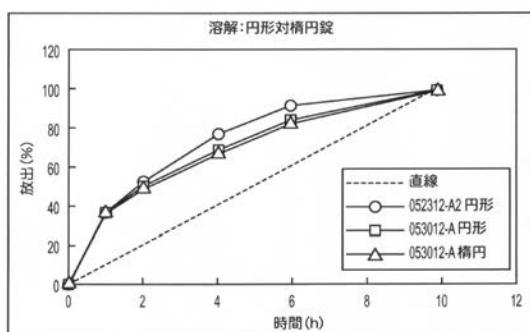
【図8】



【図9】



【図10】



- ・拡散動態は線形、時間の平方根
- ・溶解は楕円形状および円形錠で同程度であった
- ・膨潤およびゲル硬さは類似であった
- ・膨潤速度は円形錠でやや遅いように見えた
- ・1つの寸法が約120~150%膨潤

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/041186
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>A61K 31/185(2006.01)i, A61K 31/54(2006.01)i, A61P 25/18(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/185; A61K 9/20; A61P 25/32; A61K 9/50; A61K 31/54; A61P 25/18; A61P 25/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & keywords: acamprosate calcium, carbomer, polymer matrix, antipsychotic agent, plasma concentration		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012-0077878 A1 (BERNER, B. et al.) 29 March 2012 See abstract; and paragraphs [0011], [0017], [0041]-[0043], [0050]-[0053], [0059], [0084]; claims 1, 10; and figure 3.	56-65
Y A	MERZLIKINE, A. et al., 'Effect of chitosan glutamate, carbomer 974P, and EDTA on the in vitro Caco-2 permeability and oral pharmacokinetic profile of acyclovir in rats'. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2009, Vol. 35, No. 9, pp. 1082-1091 See abstract; and page 1083.	1-7, 15, 21-26 45
X	US 2006-0128802 A1 (FOGEL, B. S.) 15 June 2006 See paragraphs [0003], [0021]; and claim 1.	45
A	WO 2011-143118 A2 (CIMA LABS INC.) 17 November 2011 See pages 16-17, 34; and claim 1.	1-7, 15, 21-26, 45 , 56-65
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* 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 application or patent 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         </p>		<p>"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            "&amp;" document member of the same patent family         </p>
Date of the actual completion of the international search 26 September 2014 (26.09.2014)	Date of mailing of the international search report <b>26 September 2014 (26.09.2014)</b>	
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140	Authorized officer <b>CHOI, Sung Hee</b> Telephone No. +82-42-481-8740	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
<b>PCT/US2014/041186</b>

**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.: 16-20, 29-44  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 16-20, 29-44 pertain to a method for treatment of the human by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2.  Claims Nos.: 11-12, 47, 52  
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:  
Claims 11-12, 47, 52 are regarded to be unclear since they are referring to the multiple dependent claims which do not comply with PCT Rule 6.4(a).
3.  Claims Nos.: 8-10, 13-14, 16-20, 27-33, 44, 46, 48-51, 53-55, 66  
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:

Invention 1: A composition comprising a pharmaceutically acceptable salt of acamprosate and a polymer (claims 1-15, 21-28 and 46-66).

Invention 2: A composition comprising a pharmaceutically acceptable salt of acamprosate and an antipsychotic agent (claim 45).

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 an 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.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/US2014/041186**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012-0077878 A1	29/03/2012	CA 2850468 A1 EP 2621487 A2 EP 2621487 A4 MX 2013003556 A WO 2012-050922 A2 WO 2012-050922 A3	19/04/2012 07/08/2013 14/05/2014 28/06/2013 19/04/2012 02/08/2012
US 2006-0128802 A1	15/06/2006	AU 1734700 A AU 1999-21041 A1 AU 1999-21041 B2 AU 2000-38950 A1 CA 2318095 A1 CA 2318095 C CA 2367015 A1 CN 1293573 A EP 1047436 A2 EP 1047436 B1 EP 1162960 A2 JP 2002-509104 A JP 2002-539245 A JP 4633262 B2 US 05866585 A US 05952389 A US 06057373 A US 06294583 B1 US 06391922 B1 US 06689816 B2 US 07498361 B2 US 07745493 B2 US 2002-0013366 A1 US 2002-0119912 A1 WO 1999-036064 A2 WO 2000-028999 A2 WO 2000-028999 A3 WO 2000-056301 A2 WO 2000-056301 A3	05/06/2000 02/08/1999 18/09/2003 09/10/2000 22/07/1999 20/11/2012 28/09/2000 02/05/2001 02/11/2000 21/10/2009 19/12/2001 26/03/2002 19/11/2002 23/02/2011 02/02/1999 14/09/1999 02/05/2000 25/09/2001 21/05/2002 10/02/2004 03/03/2009 29/06/2010 31/01/2002 29/08/2002 22/07/1999 25/05/2000 20/07/2000 28/09/2000 28/12/2000
WO 2011-143118 A2	17/11/2011	WO 2011-143118 A3	05/07/2012

## 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 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	

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

(72) 発明者 ケルンズ ウィリアム ディー  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ ウォルサム ウィンター ストリート 1000 スイート  
 2000 シンクロニューロン インコーポレイテッド内

(72) 発明者 フォン ケイ・ライ  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ ウォルサム ウィンター ストリート 1000 スイート  
 2000 シンクロニューロン インコーポレイテッド内

(72) 発明者 チョウ サン・ラン  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ ウォルサム ウィンター ストリート 1000 スイート  
 2000 シンクロニューロン インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ウォン デイヴィッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ ウォルサム ウィンター ストリート 1000 スイート  
 2000 シンクロニューロン インコーポレイテッド内

(72) 発明者 リン エドワード  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ ウォルサム ウィンター ストリート 1000 スイート  
 2000 シンクロニューロン インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA36 AA44 AA94 AA95 BB01 CC01 DD29 DD41C DD43  
 EE09 EE16 EE31 EE32 EE47 FF25 FF27 FF31  
 4C084 AA19 MA02 MA35 MA41 NA12 NA13 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15  
 ZA18 ZA22 ZC39  
 4C206 AA01 AA02 JA08 KA12 MA02 MA03 MA05 MA55 MA61 MA72  
 NA12 NA13 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA18