

(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2007-529545

(P2007-529545A)

(43) 公表日 平成19年10月25日(2007.10.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/407 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/407	4 C 0 5 0
<b>C 0 7 D 487/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 487/04 1 3 7	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2007-504116 (P2007-504116)	(71) 出願人	506244607 アクソニクス、インコーポレイテッド アメリカ合衆国 10018 ニュー ヨーク州 ニュー ヨーク、セブンス アベ ニュー 500、テンス フロアー
(86) (22) 出願日	平成17年3月18日 (2005.3.18)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成18年10月19日 (2006.10.19)	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/008936	(72) 発明者	ブラインスマ ゴス ビー. オランダ国 ライデン ミドルステフラヒ ト 87エイチ
(87) 国際公開番号	W02005/091987	Fターム(参考)	4C050 AA01 AA07 BB04 CC04 EE02 FF02 GG03 HH01
(87) 国際公開日	平成17年10月6日 (2005.10.6)		
(31) 優先権主張番号	60/554,489		
(32) 優先日	平成16年3月19日 (2004.3.19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ダウン症候群の治療法

## (57) 【要約】

有効量のフェンセリン、およびそのアイソマー、またはこれらの薬学的に許容される塩および誘導体により患者を治療もしくは患者に投与を行うことを含む、ダウン症候群に関連する認知機能障害を治療する方法またはそのための本発明の化合物の使用を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

ダウン症候群の患者を、フェンセリン (phenserine)、(+)-9-N-フェニルカルビノールエスロリン (esroline)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される有効量の化合物で治療することを含む、ダウン症候群を治療するための方法。

## 【請求項2】

化合物が、酒石酸塩、リン酸塩、およびフマル酸塩からなる群より選択される、フェンセリンの薬学的に許容される塩である、請求項1記載の方法。

## 【請求項3】

有効量が人の体重1キログラム当たり0.001グラムから1グラムまでの範囲にある、請求項1記載の方法。

## 【請求項4】

化合物が(+)-9-N-フェニルカルビノールエスロリンおよびその薬学的に許容される塩を含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項5】

化合物がフェンセリンまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項6】

有効量のフェンセリン、(+)-9-N-フェニルカルビノールエスロリン、これらの薬学的に許容される塩、またはこれらの組み合わせを有効成分として含む薬学的組成物を人に投与する段階を含む、人においてダウン症候群を治療するための方法。

## 【請求項7】

薬学的に許容される塩が、酒石酸塩、リン酸塩、およびフマル酸塩からなる群より選択される、請求項6記載の方法。

## 【請求項8】

有効量が人の体重1キログラム当たり0.001グラムから1グラムまでの範囲にある、請求項7記載の方法。

## 【請求項9】

薬学的組成化合物が(+)-9-N-フェニルカルビノールエスロリンおよびその薬学的に許容される塩を含む、請求項6記載の方法。

## 【請求項10】

薬学的組成物がフェンセリンおよびその薬学的に許容される塩を含む、請求項6記載の方法。

## 【請求項11】

ダウン症候群を治療する薬剤を製造するための、フェンセリン、(+)-9-N-フェニルカルビノールエスロリン、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される有効量の化合物の使用。

## 【請求項12】

化合物が、酒石酸塩、リン酸塩、およびフマル酸塩からなる群より選択される、フェンセリンの薬学的に許容される塩である、請求項11記載の使用。

## 【請求項13】

化合物が、酒石酸塩、リン酸塩、およびフマル酸塩からなる群より選択される、(+)-9-N-フェニルカルビノールの薬学的に許容される塩である、請求項11記載の使用。

## 【請求項14】

有効量が1回の投与当たり5から60 mgまでの間である、請求項12記載の使用。

## 【請求項15】

薬剤が1日1回または2回投与されるべく処方されている、請求項11記載の使用。

## 【請求項16】

化合物が(+)-9-N-フェニルカルビノールエスロリンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項11記載の使用。

10

20

30

40

50

## 【請求項 17】

化合物が(+)-9-N-フェニルカルピノールエスロリンの薬学的に許容される酒石酸塩である、請求項16記載の使用。

## 【請求項 18】

化合物がフェンセリンを含む、請求項11記載の使用。

## 【請求項 19】

化合物がフェンセリンの薬学的に許容される酒石酸塩である、請求項18記載の使用。

## 【請求項 20】

ダウン症候群を治療するため、またはダウン症候群に関連する合併症を予防もしくは遅延させるための薬学的調製物を製造する方法であって、フェンセリン、(+)-フェンセリン、これらの薬学的に許容される塩、またはこれらの組み合わせを該薬学的調製物に取り込むことを含む方法。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 技術分野

本発明は、ダウン症候群の人々を治療する方法、またはダウン症候群の人々を治療するための化合物の使用、より具体的には、フィソスチグミン誘導体、すなわちその塩およびエステルを含むフェンセリン(phenserine)およびそのアイソマーの使用に関する。

## 【背景技術】

20

## 【0002】

## 関連出願の相互参照

本出願は、2004年3月19日付で出願された米国特許仮出願第60/554,489号の優先権による恩典を主張するものであり、その開示内容はすべて、参照により本明細書に組み入れられる。

## 【0003】

## 背景

ダウン症候群(「21トリソミー」)では、罹患者は第21番染色体のコピーを1つ過剰に持っており、これが存在することで、いくつかの重要な身体機構が妨害される。ダウン症候群は、聴覚および視覚の欠陥、心臓異常、伝染病、白血病、甲状腺障害、ならびに非ダウン症の個体よりも人生においてより早い時期でのアルツハイマー型認知症の発症など、多くの医学的問題に関係している。

30

## 【0004】

関連障害を治療すること以外にダウン症候群に対する薬物療法は存在しない。

## 【0005】

ダウン症候群を治療するため、ならびに関連する医学的問題、およびこの症候群に関連する障害の悪化を予防または遅延させるための活性物質に対する必要性が当技術分野において存在する。

## 【発明の開示】

## 【0006】

## 発明の概要

本発明は、ダウン症候群の患者を有効量のフェンセリン((-)-N-フェニルカルバモイルエセロリン(eseroline)、(+)-9-N-フェニルカルピノールエスロリン(esroline)(「POSIPHEN(商標)」)、これらの薬学的に許容される塩、またはこれらの組み合わせで治療することを含む、ダウン症候群に関連する認知機能障害の治療方法を提供する。この塩および遊離塩基は、共に有効である。「有効量」とは、人においてこの症候群の側面を改善するのに有効な、人に投与される活性成分の量を意味する。

40

## 【0007】

本発明は、有効量のフェンセリン((-)-N-フェニルカルバモイルエセロリン)、(+)-9-N-フェニルカルピノールエスロリン、またはこれらの薬学的に許容される塩を含む薬学的

50

組成物を提供する。

【0008】

本発明は、有効量のフェンセリンおよびその塩を含む薬学的組成物、ならびに人を有効量のフェンセリン、(+)-9-N-フェニルカルピノールエセロリン、これらの薬学的に許容される塩、またはこれらの組み合わせで治療することを含む、ダウン症候群に関連する認知機能障害を治療するための方法または使用を提供する。

【0009】

1つの態様において、本発明は、ダウン症候群を治療するための剤形を製造する方法であって、有効量のフェンセリン、(+)-9-N-フェニルカルピノールエセロリン、これらの薬学的に許容される塩、またはこれらの組み合わせを、対象者に最終的に投与するための薬学的に許容される剤形に取り込むことを含む方法を含む。

10

【0010】

発明の最良の形態

フェンセリン((-)-N-フェニルカルバモイルエセロリン)は、フィゾスチグミン(Phy)のカルバマート類似体であって、コリンエステラーゼの長時間作用性のインヒビターである。最初に報告されたフェンセリンの調製物は、Polonovski, Bull. Soc. Chim. 19, 46-59 (1916)によるものであり、技術的詳細は、Beilstein, Handbuch der Organischen Chemie, 4th edition, vol 23. Springer Verlag, Berlin, pp 333 (1954)によって要約された。

【0011】

フェンセリンは、現在アルツハイマー病(「AD」)の治療として開発されている(例えばその開示内容が参照により組み入れられる米国特許第5,306,825号および第5,734,062号参照)。フェンセリンは、脳において記憶および認知に関与する重要な神経伝達物質を破壊する酵素であるアセチルコリンエステラーゼの強力かつ選択的なインヒビターである。フェンセリンは、ラットにおいて、広い治療域にわたり記憶および学習を増進することが示されている。フェンセリンは、以下の2つの機序を通じて機能する:(1)動物の脳において神経伝達物質アセチルコリンの分解を阻害し、(2)ADにおける脳細胞の死因と考えられている脳内の毒性型アミロイドタンパク質の生成を阻害する。

20

【0012】

単に酵素の活性を抑制する他のアセチルコリンエステラーゼインヒビターとは異なり、フェンセリンの二重の作用機序は、記憶および認知を改善する可能性を有するだけでなく、ADの進行を遅らせることも示唆している。

30

【0013】

現在市販されているAD用の薬物と比較すると、フェンセリンは、体の他の部位よりもより脳を標的としており、かつ、血液からより迅速に除去される。前臨床試験において、フェンセリンは、10:1の脳血液比を示した。フェンセリンのこれらの特性は、脳における薬物の治療効果を最大限にし、かつ、血液から素早く薬物を除去することで副作用を低減する可能性がある。望ましくない副作用および薬物間相互作用が、しばしば長期間にわたり体内に薬物が存在することに起因して現れるため、フェンセリンが血液から短時間で消失することは、既存の療法に対するより耐容可能なある治療法の選択肢となりうることを示唆している。たとえフェンセリンが身体から短時間で除去されても、この薬物は、脳内でアセチルコリンエステラーゼ酵素と結合したままであり、長時間にわたる治療効果を維持することを可能にする。

40

【0014】

また、フェンセリンは、アミロイド斑として脳内に沈着する神経毒ペプチドであるアミロイドの起源であるより大きなタンパク質、アミロイド前駆タンパク質( $\beta$ -APP)の形成を阻害する特異な能力も有する。アミロイド斑は、恐らくAD患者において脳細胞の最終的には死滅を引き起こし、かつ本疾患の根本的な原因であると考えられる。NIAの研究室で実施された、げっ歯類におけるインビボでのヒト神経芽腫細胞培養の研究は、本化合物がアミロイドペプチドの形成を低下させることを示している。これらの結果は、フェ

50

ンセリンが、認知変化の症状軽減をもたらすことに加えて、ADの進行を遅らせる能力を有する可能性があることを示唆している。

【0015】

フェンセリン自体は、サリチル酸フィゾスチグミンのようなフィゾスチグミン塩からエセロリンへの変換によって作られ、エセロリンは、次に、有機溶媒中、塩基触媒の存在下、塩基性pHで、イソシアン酸フェニルのようなイソシアナートと反応させられて、フェンセリンおよびその類似体を生成する。この方法は、フィゾスチグミン塩からフェンセリンまたはその類似体を産生における様々な処理工程を含む。

【0016】

この反応の第一段階において、フィゾスチグミン塩はフィゾスチグミンの遊離塩基に変換され、かつこの遊離塩基は、その後有機溶媒中の塩基で処理することによってエセロリンに加水分解される。米国特許第5,498,726号に開示されているように、本方法によって産生されるエセロリン塩基は、反応混合物からそれを分離するための多数の段階を含む広範囲に及ぶ生成（ワークアップ）を利用し、その後フェンセリンに変換できる。別の方法において、エセロリン塩基は、米国特許第5,306,825号に開示されているように、フィゾスチグミンをアルコール中の金属アルコキシドと反応させることによって、または米国特許第4,978,673号、欧州特許公報第0,298,202号に開示されているように、水酸化ナトリウム水溶液もしくは水酸化カリウム水溶液との水混和性有機溶媒においてフィゾスチグミンを加水分解することによって、またはそのエセロリンフマル酸塩（Heterocycles 1987, 26:5 1271-1275ページ）を経て調製される。これらの方法において、未精製の反応混合物は、米国特許第4,978,673号および第5,498,726号において開示されているように、無機酸または有機酸で中和される。また、米国特許第5,306,825号および第5,498,726号に開示されているように、例えば、反応混合物に対して真空を適用するか、または不活性雰囲気下で反応を実行するかによって、溶液におけるエセロリン塩基の酸化を防止することも必要である。これらの方法は、空気を排除するよう厳重な予防措置が取られている場合を除いて、それが形成されると有意な分解に至る、エセロリン塩基の反応混合物からの隔離を含む。

10

20

【0017】

この反応の次の段階において、エセロリンを、フェンセリンまたはその誘導体を産生するためイソシアナートと反応させる。この反応は、一般的に、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、およびトルエンなどの水非混和性有機溶媒の存在下、またはアルカリ金属水酸化物などの微量のアルカリ性物質存在下での石油エーテルの存在下で実施される。（例えば、米国特許第4,978,673号、第5,306,828号、および第5,498,726号参照）。米国特許第5,705,657号および第5,726,323号など他の米国特許には、フェンセリンを形成させるため、金属シアン酸塩触媒または二環式アミジン触媒と共に第4級ホスホニウム塩および第4級アンモニウム塩を使用することが記載されている。その内容が本参照により本明細書に組み入れられる、2002年12月17日に発行された「A Process for Producing Phenserine and its Analog」に対する米国特許第6,495,700 B1号も参照されたい。

30

【0018】

フェンセリンの非天然型(+)アイソマー、すなわち(+)9-N-フェニルカルピノールエスロリンまたは(+)-フェンセリンは、その内容が全体として本参照により組み入れられるPCT国際公開公報第03/082270 A1号（2003年10月9日公開）において開示されている。(+)フェンセリンには、有意なアセチルコリンエステラーゼインヒビター活性が不足していても、-APPの生成を減少させる。-APP、ひいてはAの減少は、-APP mRNAの翻訳調節を介して引き起こされると考えられている（Shaw et al. (20001) Phenserine regulates translation of b-amyloid precursor protein mRNA by a putative interleukin-1 responsive element, a target for drug development, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(13):7605-7610）。

40

【0019】

本発明の一理論に拘束されることを意図しないが、以下が説明の助けとなり得る。アル

50

ツハイマー病の患者において、アミロイド線維（A サブユニットタンパク質の会合体）は、脳内に沈着する。同様の過程が、ダウン症候群の人々において低年齢で発生する。Rumble et al. 「Amyloid A protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease」 320(22):1446-1452 (1989年6月1日)。フェンセリンおよび(+)-9-N-フェニルカルビノールエスロリンは、アルツハイマー病における阻害と同様の様態で、ダウン症候群においてアミロイド線維の形成を阻害すると考えられている。

【0020】

さらに、成人のダウン症患者由来の脳血管アミロイドタンパク質が、単離され、精製されている。アミノ酸配列分析により、アルツハイマー病のタンパク質のアミノ酸配列と相同であることが示された。Glennner GG & Wong CW 「Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein」 Biochem Biophys Res Commun., 122(3):1131-5 (1984年8月16日)。

10

【0021】

本発明はまた、有効量のフェンセリン（(-)-N-フェニルカルバモイルエセロリン）、(+)-9-N-フェニルカルビノールエスロリン、またはこれらの薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含む、薬学的組成物（およびダウン症候群の治療または予防のためのこのような組成物を製造する方法）を提供する。

【0022】

「治療すること」または「治療」は、全快を必要とするものではない。それは、その根底にある疾患の症状が、少なくとも軽減、および/もしくは遅延されること、ならびに/またはその根底にある細胞性の、生理学的、または生化学的な原因もしくは関連症状の1つまたは複数、またはその症状を引き起こす機序の1つまたは複数軽減および/もしくは遅延されることを意味する。本文脈において使用される場合、軽減とは、未治療の病気の生理的状态だけでなく、未治療の病気の分子的状态を含む、未治療の病気の状態に対する比較を意味することが理解される。

20

【0023】

本発明の範囲内にある組成物は、活性成分がその意図された目的を達成するのに有効な量含まれている組成物を含む。有効濃度は、0.001 wt. %から1.0 wt. %までの範囲であることが可能である。化合物は、任意の薬学的に許容される量、例えば、体重1キログラム当たり0.001グラムから約1グラムまでの範囲にある量を投与することが可能である。本明細書に記載されている情報に基づいて有効量を決定することは、当業者の技術の範囲内である。

30

【0024】

1つの例示的な態様において、フェンセリンは、1日2回5 mgから60 mgまでの間の用量で、例えば、5 mg bid、10 mg bid、15 mg bid、20 mg bid、25 mg bid、30 mg bid、35 mg bid、40 mg bid、45 mg bid、および50 mg bidで投与される。(+)9-N-フェニルカルビノールエスロリンは、抗コリンエステラーゼ活性が不足していながら -APPの生成を阻害するが、この光学異性体はコリン作動性の過刺激を生じないため、フェンセリンよりも高用量で投与することが可能である。

【0025】

本化合物は、一般的に、約0.1から99 wt %および好ましくは約25~85 wt %の量の活性成分を担体または賦形剤と共に組成物中に含む薬学的組成物 (wt %) として使用される。この化合物は、公知の方法を用いて非経口的、経口的（例えば、カプセル剤もしくは錠剤）、注射、または坐薬による投与を含む、任意の望ましい形態で投与することが可能である (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa.))。

40

【0026】

液体または固体の単位用量形態は、経口投与用に容易に調製することができる。例えば、活性化合物は、第二リン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、硫酸カルシウム、デンプン、タルク、乳糖、アカシア、メチルセルロ

50

ース、および薬学的賦形剤または担体として機能的に類似した材料など、従来の成分と混合することが可能である。徐放性製剤も、任意で使うことが可能である。一部の人々において、徐放性製剤は、さらに好ましいと言える。この化合物を不活性な薬学的希釈剤と混合し、この混合物を、適切な大きさを有する硬ゼラチンカプセルに挿入してカプセル剤を処方することが可能である。軟カプセル剤が望ましい場合、化合物のスラリーを、許容される植物油、軽質石油、または他の不活性油と共にゼラチンカプセルに形成することでカプセル化することができる。

**【0027】**

懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤を、液体の単位用量形態での経口投与に使うことができる。油を含む液体調製物を、油溶性の形態で使うことができる。例えば、コーン油、ピーナツ油、またはヒマワリ油などの植物油は、香料添加剤、甘味料、および任意の保存料と共に、許容される液体調製物を生成する。界面活性剤を水に加えて、液体単位用量のシロップを作ることができる。水アルコール性薬学的調製物は、許容される甘味料（砂糖、サッカリン、または生物学的甘味料など）および香料添加剤を有して、エリキシル剤の形で使うことができる。

10

**【0028】**

また、非経口のおよび坐薬で投与するための薬学的組成物を、当技術分野において標準的な技術を使用して得ることもできる。

**【0029】**

本発明による化合物の好ましい使用は、経口投与に適した薬剤としての使用である。また、この化合物は、経皮非経口製剤として使うことができる。したがって、これらの領域への投与に適した組成物は、特に本発明の範囲内に含まれる。上記の非経口製剤または懸濁剤は、皮膚用パッチ剤によって経皮から投与して送達することができる。望ましければ、これらは、ゴマ油などの適切な賦形剤に入れて注射によって投与することができる。

20

**【0030】**

したがって、活性化合物および徐放性マトリクスを取り込みは、経皮的に投与するために実施することが可能である。これらの化合物は、組成物の約0.01%から99%、および好ましくは活性成分の約25 wt%から85 wt%の量を賦形剤または担体に入れて経皮的に投与することができる。

30

**【0031】**

経皮治療システムは、傷のない表皮に適用する場合、制御された速度で薬物を体循環に送達する自給式（self-contained）投薬形態である。経皮経路を使用する利点には、以下が含まれる：治療効果の増強、投薬頻度の減少、血中濃度対時間プロファイルを最適化することによる副作用の低減、複数投与スケジュールを廃止することによる患者コンプライアンスの向上、肝臓の「初回通過」代謝の回避、胃腸不適合の迂回、および予測可能で延長可能な作用時間の提供。しかしながら、皮膚の主な機能は、化合物の侵入に対する障壁として作用することである。結果として、経皮療法は、皮膚障壁を超えて拡散させるのに望ましい物理化学的性質を有する限られた数の薬物にとっては好適である。皮膚の障壁機能を乗り越える1つの有効な方法は、経皮治療システムの製剤に浸透促進剤を含めることである。

40

**【0032】**

浸透促進剤または透過促進剤は、製剤に含まれると、ドラッグライン（drug line）への皮膚の浸透性を一時的に増加させ、より多くの薬物がより短期間で吸収されるのを可能にする化学的な化合物である。ジメチルスルホキシド（「DMSO」）、n-デシルメチルスルホキシド、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン（「AZONE」）、プロピレングリコール、エタノール、N-メチル-2-ピロリドン（「NMP」）などのピロリドン、および界面活性剤など、いくつかの異なった種類の浸透促進剤が報告されている。

**【0033】**

50

このような化合物は、リザーバー中に単独または薬学的担体と組み合わせて存在することが可能である。本発明の目的のために許容される薬学的担体は、薬物にも、宿主にも、または薬物送達装置を含む材料にも悪影響を与えない公知技術である担体を含む。適切な薬学的担体は、滅菌水、生理食塩水、ブドウ糖、ヒマシ油1モル当たりエチレンオキシド約30モルから35モルを混合したヒマシ油とエチレンオキシドとの水もしくは生理食塩水の縮合物中のブドウ糖、液体酸、低級アルカノール、脂肪酸のモノグリセリドもしくはジグリセリドなどの乳化剤を添加した、コーン油、ピーナッツ油、ゴマ油などの油；または、例えばレシチンなどのフォスファチド；グリコール、ポリアルキレングリコール、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、ポリ(ビニルピロリドン)などの懸濁化剤が、単独もしくはレシチン、ステアリン酸ポリオキシエチレンなど

10

#### 【0034】

哺乳類に対する有効量は、治療対象の年齢、体重、活動レベル、または症状などの要素によって変化する。通常は、本発明に係る化合物の有効量は、経口または直腸いずれかによって1日1回から3回投与する場合には約1ミリグラムから800ミリグラムである。これは、1日当たり、投与される対象の体重1キログラム当たり約0.002ミリグラムから約50ミリグラムである。好ましくは、約10ミリグラムから約300ミリグラムが、成体に対し1日1回から3回、経口的または直腸に投与される。必要とされる投薬量は、非経口で投与される場合、大幅に少なくなる。好ましくは、約0.01ミリグラムから約150ミリグラムを、成人に対し1日1回または2回、筋肉内または経皮的に投与することができる。

20

#### 【0035】

フェンセリンおよび/または(+)-フェンセリンは、薬学的に許容される塩またはエステルとして調製することができ、本明細書において化合物を指す場合、その化合物の塩およびエステルも、そのような塩またはエステルに具体的に言及されているか否かに関わらず含まれることが意図される。薬学的に許容される塩は、酒石酸塩、ギ酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フェニルコハク酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、スルホナート、ベンゼンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、ヨウ化水素酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、エタン

30

40

#### 【0036】

さらに、本発明を、以下の例示的实施例を用いて説明する。

#### 【0037】

実施例I

錠剤の組成物：

第1段階：(28錠)

化合物	量(mg/錠剤またはカプセル)
L-酒石酸-フェンセリン	5 mg
担体または賦形剤	85 mg

第2段階：(28錠)

化合物	量(mg/錠剤またはカプセル)
L-酒石酸-フェンセリン	10 mg
担体または賦形剤	80 mg

10

第3段階：(少なくとも28錠)

化合物	量(mg/錠剤またはカプセル)
L-酒石酸-フェンセリン	15 mg
担体または賦形剤	75 mg

20

【0038】

実施例II

錠剤の組成物：

第1段階：(28錠)

化合物	量(mg/錠剤またはカプセル)
L-酒石酸-フェンセリン	10 mg
担体または賦形剤	80 mg

30

第2段階：(28錠)

化合物	量(mg/錠剤またはカプセル)
L-酒石酸-フェンセリン	15 mg
担体または賦形剤	75 mg

40

第3段階：(少なくとも28錠)

化合物	量(mg/錠剤またはカプセル)
L-酒石酸-フェンセリン	20 mg
担体または賦形剤	70 mg

【0039】

実施例III

50

錠剤の組成物：

第1段階：（28錠）

化合物	量(mg/錠剤またはカプセル)
L-酒石酸-フェンセリン	10 mg
担体または賦形剤	80 mg

第2段階：（28錠）

化合物	量(mg/錠剤またはカプセル)
L-酒石酸-フェンセリン	20 mg
担体または賦形剤	60 mg

第3段階：（少なくとも28錠）

化合物	量(mg/錠剤またはカプセル)
L-酒石酸-フェンセリン	30 mg
担体または賦形剤	50 mg

【0040】

第1段階の錠剤は、最初の14日間、1日2回ずつダウン症候群の患者に対し投与される。第2段階の錠剤は、次の14日間に1日2回投与され、第3段階の錠剤は、その後少なくとも約14日間投与される。第1、第2および/または第3段階における錠剤もしくはカプセルの数は、例えば、14日間で28錠、28日間で56錠など、約2週間より長い任意の期間を充てるのが適当であり得る。

【0041】

本明細書において引用された刊行物、特許文献、および特許出願を含むすべての参考文献は、各参考文献が、個別かつ具体的に参照により組み入れられると表示され、その全体が本明細書に示されているのと同程度に参照により本明細書に組み入れられる。

10

20

30

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US05/08936
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/40 US CL : 514/411 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) U.S. : 514/411 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST, CAPLUS, USPATFUL		
<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 2003/0235872 A1 (Small et al.) 25 December 2003 (25.12.2003), page 3, sections [0027] and [0029], for example	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 September 2005 (21.09.2005)		14 NOV 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Sreenivasan Padmanabhan Telephone No. (571) 273-0629

---

フロントページの続き

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

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB03 GA13 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA15  
ZC51