

(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2006-508137**(P2006-508137A)**(43) 公表日 **平成18年3月9日(2006.3.9)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/13 (2006.01)	A 6 1 K 31/13	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/222 (2006.01)	A 6 1 K 31/222	
A 6 1 K 31/4168 (2006.01)	A 6 1 K 31/4168	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-552114 (P2004-552114)	(71) 出願人	505173599
(86) (22) 出願日	平成15年11月12日 (2003.11.12)		ザ ファウンデーション フォー ザ エ
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月7日 (2005.7.7)		ルエスユー ヘルス サイエンス センタ
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/036039		ー
(87) 国際公開番号	W02004/043460		アメリカ合衆国 ルイジアナ 7 0 1 1 2
(87) 国際公開日	平成16年5月27日 (2004.5.27)		, ニュー オーリーズ, トゥーラン
(31) 優先権主張番号	10/292, 105		アベニュー 2 0 0 0
(32) 優先日	平成14年11月12日 (2002.11.12)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 N-アセチル化4-ヒドロキシフェニラミン誘導体を含む相乗作用性の組み合わせ

(57) 【要約】

本発明は、一連のN-アセチル化4-ヒドロキシフェニラミン誘導体（これらは、アルキレン架橋を介して、1,2-ベンズイソチアゾール-3(2H)-オン1,1-ジオキシド基の窒素原子に連結されている）に由来する鎮痛剤を含む十分に混合された混合物中のオピオイド鎮痛剤と非オピオイド鎮痛剤との薬学的組み合わせ、および哺乳動物における疼痛を軽減するためにそれらを使用するための方法に関する。鎮痛剤の組み合わせは、向上した鎮痛効力（この効力は、血液凝固を抑制しない）を示し、そして肝臓毒性効果をほとんど有さない。

【特許請求の範囲】

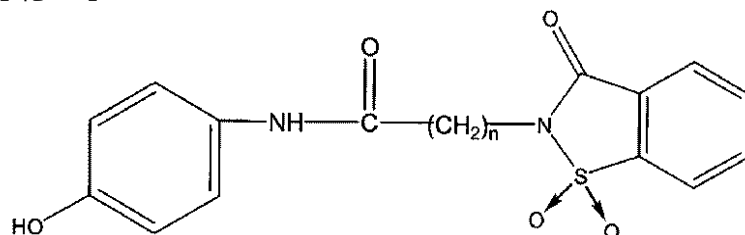
【請求項 1】

鎮痛性組成物であって、以下：

(a) オピオイド鎮痛剤；

(b) 以下の一般式 of 非麻酔性鎮痛剤であって、

【化 1】



10

ここで、n は、1 ~ 5 の数である、非麻酔性鎮痛剤；および

(c) 薬学的に受容可能なキャリア

の相乗作用性で、安全で、かつ薬学的に有効な量を含む、鎮痛性組成物。

【請求項 2】

前記オピオイド鎮痛剤が、アヘンのフェナントレンアルカロイドである、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 3】

前記オピオイド鎮痛剤が、モルヒネおよびコデインからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記オピオイド鎮痛剤が、モルヒネアナログである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記オピオイド鎮痛剤が、ヒドロコドン、オキシコドン、ヒドロモルヒネ、オキシモルヒネ、メトポン、アポモルヒネ、ノルモルヒネ、および N - (2 - フェニルエチル) - ノルモルヒネからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記オピオイド鎮痛剤が、テバインの合成誘導体である、請求項 1 に記載の組成物。

30

【請求項 7】

前記オピオイド鎮痛剤が、エトルフィンおよびブプレノルフィンからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記オピオイド鎮痛剤が、モルフィナン誘導体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記オピオイド鎮痛剤が、デキストロメトルファン、ブトルファノール、レボルファノール、レバロルファン、シクロルファン、およびラセモルファンからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

40

【請求項 10】

前記オピオイド鎮痛剤が、ベンゾモルファン誘導体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記オピオイド鎮痛剤が、フェナゾシン、ペンタゾシン、およびシルカゾシンからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記オピオイド鎮痛剤が、ピペリジン誘導体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記オピオイド鎮痛剤が、メペリジン、アニレリジン、ピミノジン、エトヘプタジン、アルファプロジン、ベータプロジン、ジフェノキシレート、ロペラミド、フェンタニル、ス

50

フェンタニル、アルフェンタニル、およびレミフェンタニルからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記オピオイド鎮痛剤が、開鎖オピオイド鎮痛剤である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記オピオイド鎮痛剤が、メタドン、イソメタドン、およびプロポキシフェンからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

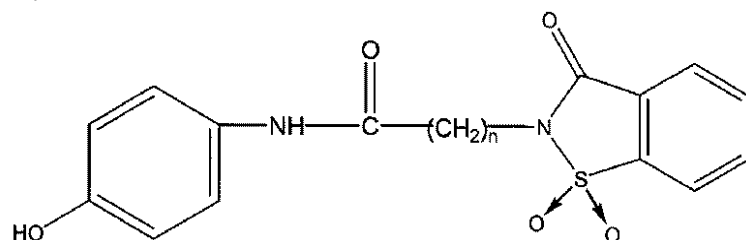
【請求項 1 6】

鎮痛性組成物であって、以下：

(a) 非オピオイド鎮痛剤；

(b) 以下の一般式の非麻酔性鎮痛剤であって、

【化 2】



ここで、n は、1 ~ 5 の数である、非麻酔性鎮痛剤；および

(c) 薬学的に受容可能なキャリア

の相乗作用性で、安全で、かつ薬学的に有効な量を含む、鎮痛性組成物。

【請求項 1 7】

前記非オピオイド鎮痛剤が、NMDA レセプターアンタゴニストである、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記非オピオイド鎮痛剤が、デキストロメトルファンおよびケタミンからなる群より選択される、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記非オピオイド鎮痛剤が、₂ アデノレセプターアゴニストである、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記非オピオイド鎮痛剤が、クロニジン、メトミジン、デトミジン、デキスメトミジン、デキスメトミジンおよびキシラジンからなる群より選択される、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記非オピオイド鎮痛剤が、モノアミン再取り込みインヒビターである、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記非オピオイド鎮痛剤が、トラマドールである、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記非オピオイド鎮痛剤が、混合アゴニスト - アンタゴニスト鎮痛剤である、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記非オピオイド鎮痛剤が、ブプレノルフィン、デゾシンおよびナルブフィンからなる群より選択される、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

哺乳動物における疼痛を軽減する方法であって、該方法は、疼痛を有する該哺乳動物に、請求項 1 に記載の組成物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

請求項 18 に記載の組成物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 43】

哺乳動物における疼痛を軽減する方法であって、該方法は、疼痛を有する該哺乳動物に、請求項 19 に記載の組成物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 44】

哺乳動物における疼痛を軽減する方法であって、該方法は、疼痛を有する該哺乳動物に、請求項 20 に記載の組成物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 45】

哺乳動物における疼痛を軽減する方法であって、該方法は、疼痛を有する該哺乳動物に、請求項 21 に記載の組成物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

10

【請求項 46】

哺乳動物における疼痛を軽減する方法であって、該方法は、疼痛を有する該哺乳動物に、請求項 22 に記載の組成物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 47】

哺乳動物における疼痛を軽減する方法であって、該方法は、疼痛を有する該哺乳動物に、請求項 23 に記載の組成物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 48】

哺乳動物における疼痛を軽減する方法であって、該方法は、疼痛を有する該哺乳動物に、請求項 24 に記載の組成物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定のオピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤の効果 (e f f i c a c y) および / または効力 (p o t e n c y) を向上させるための鎮痛性組成物に関し、これらは、血液凝固を抑制せず、肝臓毒性効果をほとんど有さない。より具体的には、本発明は、SCP 種 (S C P - 1 から S C P - 5) と称される鎮痛剤を、オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤と組み合わせて含む鎮痛性組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

薬物の組み合わせ (例えば、コデインを含むアセトアミノフェン (T y l e n o l I I I) またはオキシコドンを含むアセトアミノフェン (L o r t a b)) は、付加的または相乗的な鎮痛剤を生み出す。このような組み合わせを使用することについて合理的なのは、各々の鎮痛剤の用量が減少し、従って、鎮痛効果が維持または増大する一方で副作用および毒性が低下することである。これらのアセトアミノフェンの組み合わせは、重篤な疼痛を和らげるためのより大きな効果を有する。

30

【0003】

疼痛の多くの型 (例えば、一般的な頭痛、骨関節炎) について、アセトアミノフェンは、アセチルサリチル酸 (アスピリン) と同等の効力および効果を有する。しかし、アセトアミノフェンの安全性は、疑問視されている。毎年、アセトアミノフェンの過剰摂取に関する約 100,000 件の事例が存在し、そのうち約 30 件が死に至っている。(C l i s s o l d、1980; M c G o l d r i c k ら、1997)。アセトアミノフェンは、有毒代謝物である、N - アセチル - ベンゾキノニン (N A P Q I) を有し、これは、細胞保護性の内因性代謝物である肝臓および腎臓のグルタチオンを激減させる (M a s o n および F i s c h e r、1986; M i t c h e l l ら、1983)。アセトアミノフェンによる肝臓および腎臓の毒性は、推奨される最大鎮痛用量のわずか 4 倍から 8 倍の用量で生じ得る (N e u b e r g e r ら、1980)。アセトアミノフェンおよび主として作用する鎮痛剤を含む薬学的な組み合わせは、アセトアミノフェン単独よりもより危険でさえあり得る。繰り返し使用すると共に、耐性の増加が原因で、これらの組み合わせは、同じ鎮痛効果を生むためにより多い用量を必要とする。組み合わせの用量が鎮痛耐性を補うために増加するにつれて、アセトアミノフェン成分のより多い用量が肝臓および腎臓毒

40

50

性を増大させるので、その薬物の安全性が低下する。

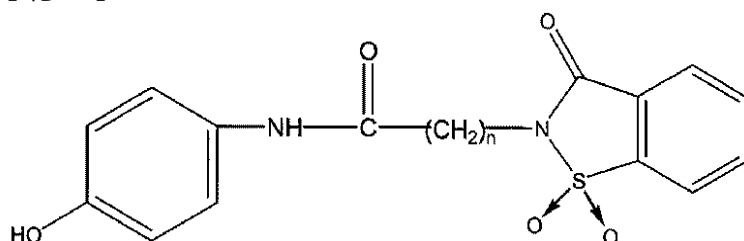
【 0 0 0 4 】

米国特許第 5, 5 5 4, 6 3 6 号 (B a z a n ら) および同第 5, 6 2 1, 1 1 0 号 (B a z a n ら) では、本願における 2 人の発明者が、調製のためのプロセスとともに、アルキレン架橋を介して 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 (2 H) - オン 1, 1 - ジオキシド基の窒素原子に連結した、一連の N - アセチル化 4 - ヒドロキシアミン誘導体、および疼痛を軽減するためのそれらの使用方法を開示した。これらの特許の開示は、本明細書中で参考として援用される。SCP シリーズは、構造的に以下の一般式：

【 0 0 0 5 】

【 化 3 】

10



によって示され、ここで、n は、1 ~ 5 の数である。これらの新規の非麻酔性鎮痛剤は、驚くべきことに、高い鎮痛活性を有し、血液凝固を抑制せず、そして肝臓毒性効果をほとんど示さない。本明細書中で用語「SCP シリーズ」が使用される場合、その任意の薬学的に適切な塩が、この用語に包含されることが理解される。

20

【 0 0 0 6 】

SCP シリーズの鎮痛性プロファイルは、少なくともアセトアミノフェンよりも良好である。予想通りに、薬物のいずれの型も、テイルフリック試験 (t a i l - f l i c k t e s t) およびホットプレート試験 (h o t p l a t e t e s t) において、コデインと比較した場合、ほとんど活性を示さないかまたは全く活性を示さなかった。SCP - 1 は、鎮痛剤の腹部伸張 (a b d o m i n a l s t r e t c h) アッセイ、ホルマリンアッセイ、およびフロイントのアジュバント誘導性炎症アッセイにおいて、アセトアミノフェンよりも強力である。SCP - 1 は、毒性がより低く、さらに重要性が増大していることに、肝臓毒性がより低い (P a u l ら、1 9 9 8)。これらの特性のすべては、SCP - 1 および関連する誘導体を、潜在的に非常に有用な薬理剤とする。

30

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤とともに、SCP シリーズに由来する鎮痛剤を含む薬学的な組み合わせを提供することが、本発明の主題であり、これらは、少なくともアセトアミノフェン / オピオイド鎮痛剤の組み合わせまたはアセトアミノフェン / 非オピオイド鎮痛剤の組み合わせよりも良好な鎮痛性プロファイルを有する。

【 0 0 0 8 】

オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤とともに、SCP シリーズに由来する鎮痛剤を含む薬学的な組み合わせを提供することが、本発明の別の主題であり、これらは、アセトアミノフェン / オピオイド鎮痛剤の組み合わせまたはアセトアミノフェン / 非オピオイド鎮痛剤の組み合わせよりも低い肝臓毒性を有する。

40

【 0 0 0 9 】

オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤とともに、SCP シリーズに由来する鎮痛剤を含む薬学的な組み合わせを提供することが本発明のさらに別の主題であり、これらは、血液凝固を抑制せず、従って、術後疼痛を生じると予想される手順のための予防鎮痛剤として使用され得る。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 0 】

50

疼痛を管理するために最も一般的に利用される方法は、鎮痛剤の全身投与である。定義によれば、鎮痛剤としては、神経系におけるそれらの作用を通して、意識喪失を生じることなく疼痛の知覚を軽減するかまたは減弱させる薬物が挙げられる。もともと、鎮痛剤は、2つの広範なカテゴリーに分類される：(1)単一で、非麻酔性の鎮痛剤(例えば、プロスタグランジンシンターゼの阻害によって作用すると思われるアスピリン)、および(2)中枢神経系のエンドルフィン/エンケファリンレセプター系との相互作用を通して作用すると思われる麻酔性鎮痛剤。用語「麻酔性」は、歴史的には強力なオピオイド鎮痛剤と関係しているが、この用語は、薬理的な文脈にではとても有用である。より適切には、麻酔性鎮痛剤と称されるカテゴリーは、2つの群、オピオイドおよび非オピオイドにさらに分割され得る。用語「オピオイド」とは、モルヒネ様活性を有する薬物(アゴニストおよびアンタゴニスト)をいい、 μ 、 κ レセプターおよび δ レセプターに作用する。擁護「非オピオイド」とは、異なる機構を介して作用する薬物をいう。

10

【0011】

オピオイド鎮痛剤として公知の群を含む薬物は、特に、アヘン(モルヒネ、コデイン、およびテバイン)のフェナントレンアルカロイドを含む。テバインは鎮痛を生じないが、半合成のオピオイドの生成において重要な中間体である。モルヒネに関する構造および機能を有する他の薬剤としては、以下が挙げられる：(1)モルヒネアナログ(例えば、ヒドロモルホン、オキシモルホン、ヒドロコドン、およびオキシコドン)；(2)Diels-Alder付加体(例えば、エトルフィンおよびブプレノルフィン)；(3)モルフィナン誘導体(例えば、デキストロメトルファンおよびブトルファノール)；(4)ベンゾモルファン誘導体(例えば、フェナゾシン、ペンタゾシンおよびシクラゾシン)；(5)ピペリジン誘導体(例えば、メペリジンおよびアニレリジン)；ならびに(6)開鎖鎮痛剤(メタドン型化合物)(例えば、メタドンおよびプロボキシフェン)。非オピオイド鎮痛剤として公知の群を含む薬物としては、以下が挙げられる：(1)N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)レセプターアンタゴニスト(例えば、デキストロメトルファンおよびケタミン、ならびにNMDAレセプターに関する結合部位下位カテゴリー(例えば、グリシン結合部位、フェニルシクリジン(PCP)結合部位など)のいずれかについて競合することによって中心的感作を抑制する他のアンタゴニスト、ならびにNMDAチャンネル)；(2)ノルエピネフリンの放出を減少させる α_2 アデノレセプターアゴニスト(例えば、クロニジン、メトミジン(metomidine)、デトミジン、デクスメトミジン(dexmetomidine)、デトミジン、デクスメトミジンおよびキシラジン)；(3)アゴニスト効果ではなくモノアミン再取り込みにおける阻害作用によって鎮痛を生じる他の薬剤(例えば、トラマドール(多くの場合、誤ってオピオイドと称される))；(4)非ステロイド系抗炎症剤(例えば、アスピリン、イブプロフェン、およびシクロオキシゲナーゼ酵素を阻害する他の薬物)、ならびに(5)混合アゴニスト-アンタゴニスト鎮痛剤(例えば、ブプレノルフィン、デゾシン、ナルブフィン)。

20

30

【0012】

オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤は、種々の副作用(鎮静、便秘、低血圧、吐き気、嘔吐、脳脊髄液圧の上昇、呼吸低下、物理的依存および耐性が挙げられる)を引き起こし得る。従って、オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤を補完し、オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤のより少ない用量での使用を可能にする薬物の組み合わせを開発することに対する重大な必要性が存在する。この結果を達成する1つの方法は、第2の非麻酔性鎮痛剤の添加によって、公知のオピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤の鎮痛活性を増強することである。しかし、異なる機構を通して効果を生じる2つの薬学的組成物から相乗効果が得られる場合を予測することは困難である。

40

【0013】

SCPシリーズは、肝臓毒性効果をほとんど有さない非麻酔性鎮痛剤である。このシリーズにおける化合物は、アセトアミノフェン毒性に関与する代謝物を生じない。結果として、これらは、慢性疼痛の処置において、アセトアミノフェンおよび他の非麻酔性沈痛剤よりも有用である。さらに、従来の非麻酔性鎮痛剤(例えば、アスピリンまたはイブプロ

50

フェン)とは異なり、SCPシリーズは、血液凝固を抑制しない。子供、初老の患者および肝臓を患った患者もまた、疼痛の処置について、SCPの投与から恩恵を受ける。オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤とともにSCPシリーズを使用する薬学的組み合わせは、血液凝固を抑制することなく、そして従来の非麻酔性鎮痛剤に関係する毒性も有さずに、増強した鎮痛を提供することが見出された。

【0014】

本発明の薬学的組み合わせは、従来の薬学的技術に従って調製された薬学的に受容可能なキャリアとともにSCPシリーズに由来する鎮痛剤を含む十分に混合された混合物 (*intimate admixture*) 中に、オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤を含む。薬学的に受容可能なキャリアとしては、固体充填剤もしくは液体充填剤、希釈剤およびカプセル化物質が挙げられる。組み合わせとともに使用されるキャリアの量は、鎮痛剤の単位用量当たりの物質の実用的な量を提供するのに十分である。

10

【0015】

経口投与のための薬学的に受容可能なキャリアとしては、糖、デンプン、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、滑石、硫酸カルシウム、植物油、合成油、ポリオール、アルギニン酸、リン酸緩衝液、乳化剤、等張食塩水、および発熱物質を含まない水が挙げられる。非経口投与のための薬学的に受容可能なキャリアとしては、等張食塩水、プロピレングリコール、オレイン酸エチル、ピロリドン、水性エタノール、ゴマ油、トウモロコシ油、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0016】

種々の経口投薬形態が、使用され得、固形形態 (例えば、錠剤、カプセル、顆粒および原末 (*bulk powder*)) が挙げられる。錠剤は、適切な結合剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、芳香剤、流動誘導剤 (*flow-inducing agent*) 、および融解剤を含んで、圧縮されても、粉薬錠剤にされても、腸溶コーティングされても、糖衣されても、フィルムコーティングされても、多重コーティングされてもよい。液体経口投薬形態としては、水性溶液、乳濁液、懸濁液、および再生液 (*reconstituted solution*) および/または懸濁液が挙げられる。

20

【0017】

薬学的に有効な組み合わせは、0.1 ~ 1000 mg の間のSCPシリーズに由来する鎮痛剤を含み得る。好ましい薬学的に有効な組み合わせは、400 ~ 1000 mg の間のSCPシリーズに由来する鎮痛剤を含む。SCPシリーズの鎮痛剤との組み合わせにおけるオピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤の薬学的有効量は、オピオイド鎮痛剤および非オピオイド鎮痛剤とアセトアミノフェンとの対応する組み合わせと類似している。以下の実施例は、本発明の薬学的に有効な組み合わせの例示である。

30

【実施例】

【0018】

(実施例1：コデイン)

SCPの投薬量 (mg)	:	100 ~ 1000
コデインの投薬量 (mg)	:	0.1 ~ 100
経口投薬について好ましい比		
(コデイン mg : SCP mg)	:	15 : 450
		30 : 450
		60 : 450

40

注射用送達について好ましい重量比

(コデイン : SCP)	:	1 : 10
	:	1 : 5

(実施例2：モルヒネ)

SCPの投薬量 (mg)	:	100 ~ 1000
モルヒネの投薬量 (mg)	:	0.1 ~ 100
経口投薬について好ましい比		

50

(モルヒネ mg : SCP mg) : 15 : 450
 30 : 450
 60 : 450

注射用送達について好ましい重量比

(モルヒネ : SCP) : 1 : 60
 1 : 30

(実施例3 : ヒドロコドン)

SCPの投薬量 (mg) : 100 ~ 1000

ヒドロコドンの投薬量 (mg) : 0.1 ~ 100

経口投薬について好ましい比

(ヒドロコドン mg : SCP mg) : 2.5 : 450
 5 : 450
 7.5 : 450
 10 : 450

10

注射用送達について好ましい重量比

(ヒドロコドン : SCP) : 1 : 200
 1 : 100

(実施例4 : ジヒドロコドン)

SCPの投薬量 (mg) : 100 ~ 1000

ジヒドロコドンの投薬量 (mg) : 0.1 ~ 100

経口投薬について好ましい比

(ジヒドロコドン mg : SCP mg) : 10 : 450
 36 : 450

20

注射用送達について好ましい重量比

(ジヒドロコドン : SCP) : 1 : 100
 1 : 50

(実施例5 : オキシコドン)

SCPの投薬量 (mg) : 100 ~ 1000

オキシコドンの投薬量 (mg) : 0.1 ~ 100

経口投薬について好ましい比

(オキシコドン mg : SCP mg) : 5 : 450

注射用送達について好ましい重量比

(オキシコドン : SCP) : 1 : 200

30

(実施例6 : 徐放オキシコドン)

SCPの投薬量 (mg) : 100 ~ 1000

オキシコドンの投薬量 (mg) : 0.1 ~ 100

経口投薬について好ましい比

(オキシコドン mg : SCP mg) : 10 : 900
 20 : 900
 40 : 900
 60 : 900

40

(実施例7 : メペリジン)

SCPの投薬量 (mg) : 100 ~ 1000

メペリジンの投薬量 (mg) : 0.1 ~ 500

経口投薬について好ましい比

(メペリジン mg : SCP mg) : 25 : 450
 50 : 450

注射用送達について好ましい重量比

(メペリジン : SCP) : 1 : 20
 1 : 10

50

(実施例 8 : プロボキシフェン)

S C P の投薬量 (m g) : 1 0 0 ~ 1 0 0 0

プロボキシフェンの投薬量 (m g) : 0 . 1 ~ 5 0 0

経口投薬について好ましい比

(プロボキシフェン m g : S C P m g) : 6 5 : 4 5 0
1 0 0 : 4 5 0

注射用送達について好ましい重量比

(プロボキシフェン : S C P) : 1 : 1 0

(実施例 9 : レボルファノール)

S C P の投薬量 (m g) : 1 0 0 ~ 1 0 0 0 10

レボルファノールの投薬量 (m g) : 0 . 1 ~ 1 0 0

経口投薬について好ましい比

(レボルファノール m g : S C P m g) : 4 : 4 5 0

注射用送達について好ましい重量比

(レボルファノール : S C P) : 1 : 1 0 0

(実施例 10 : オキシモルホン)

S C P の投薬量 (m g) : 1 0 0 ~ 1 0 0 0

オキシモルホンの投薬量 (m g) : 0 . 1 ~ 2 0 0

経口投薬について好ましい比

(オキシモルホン m g : S C P m g) : 5 : 4 5 0 20

注射用送達について好ましい重量比

(オキシモルホン : S C P) : 1 : 1 0 0

(実施例 11 : ヒドロモルホン)

S C P の投薬量 (m g) : 1 0 0 ~ 1 0 0 0

ヒドロモルホンの投薬量 (m g) : 0 . 1 ~ 1 0 0

経口投薬について好ましい比

(ヒドロモルホン m g : S C P m g) : 1 : 4 5 0
3 : 4 5 0
5 : 4 5 0
8 : 4 5 0 30

注射用送達について好ましい重量比

(ヒドロモルホン : S C P) : 1 : 4 5 0
1 : 1 5 0
1 : 1 0 0
1 : 5 0

(実施例 12 : フェンタニル)

S C P の投薬量 (m g) : 1 0 0 ~ 1 0 0 0

フェンタニルの投薬量 (m g) : 0 . 1 ~ 5 0 0

経口投薬について好ましい比

(フェンタニル m g : S C P m g) : 1 0 : 4 5 0 40
5 0 : 4 5 0

注射用送達について好ましい重量比

(フェンタニル : S C P) : 1 : 1 0 0 0

(実施例 13 : アルフェンタニル)

S C P の投薬量 (m g) : 1 0 0 ~ 1 0 0 0

アルフェンタニルの投薬量 (m g) : 0 . 0 1 ~ 5 0

経口投薬について好ましい比

(アルフェンタニル m g : S C P m g) : 1 : 4 5 0
5 : 4 5 0

注射用送達について好ましい重量比

(アルフェンタニル：SCP)	:	1 : 1 0 0 0 0	
(実施例 14 : スフェンタニル)			
SCPの投薬量 (mg)	:	1 0 0 ~ 1 0 0 0	
スフェンタニルの投薬量 (mg)	:	0 . 1 ~ 5 0 0	
経口投薬について好ましい比			
(スフェンタニル mg : SCP mg)	:	1 0 : 4 5 0	
		5 0 : 4 5 0	
注射用送達について好ましい重量比			
(スフェンタニル：SCP)	:	1 : 1 0 0 0 0	
(実施例 15 : レミフェンタニル)			10
SCPの投薬量 (mg)	:	1 0 0 ~ 1 0 0 0	
レミフェンタニルの投薬量 (mg)	:	0 . 1 ~ 5 0 0	
経口投薬について好ましい比			
(レミフェンタニル mg : SCP mg)	:	1 : 4 5 0	
		5 : 4 5 0	
注射用送達について好ましい重量比			
(レミフェンタニル：SCP)	:	1 : 1 0 0 0 0 0	
(実施例 16 : レボメタジル (levomehtadyl))			
SCPの投薬量 (mg)	:	1 0 0 ~ 1 0 0 0	
レボメタジルの投薬量 (mg)	:	0 . 1 ~ 2 0 0	20
経口投薬について好ましい比			
(レボメタジル mg : SCP mg)	:	1 0 : 4 5 0	
		1 4 0 : 4 5 0	
注射用送達について好ましい重量比			
(レボメタジル：SCP)	:	1 : 1 0	
		1 : 4	
(実施例 17 : メタドン)			
SCPの投薬量 (mg)	:	1 0 0 ~ 1 0 0 0	
メタドンの投薬量 (mg)	:	0 . 1 ~ 2 0 0	
経口投薬について好ましい比			30
(メタドン mg : SCP mg)	:	5 : 4 5 0	
		1 0 : 4 5 0	
		4 0 : 4 5 0	
注射用送達について好ましい重量比			
(メタドン：SCP)	:	1 : 1 0 0	
		1 : 5 0	
		1 : 1 0	
(実施例 18 : ブプレノルフィン)			
SCPの投薬量 (mg)	:	1 0 0 ~ 1 0 0 0	
ブプレノルフィンの投薬量 (mg)	:	0 . 0 1 ~ 1 0 0	40
経口投薬について好ましい比			
(ブプレノルフィン mg : SCP mg)	:	1 : 4 5 0	
注射用送達について好ましい重量比			
(ブプレノルフィン：SCP)	:	1 : 1 0 0	
(実施例 19 : ブトルファノール)			
SCPの投薬量 (mg)	:	1 0 0 ~ 1 0 0 0	
ブトルファノールの投薬量 (mg)	:	0 . 1 ~ 2 0 0	
経口投薬について好ましい比			
(ブトルファノール mg : SCP mg)	:	2 0 : 4 5 0	
注射用送達について好ましい重量比			50

(ブトルファノール：SCP)	: 1 : 20	
(実施例20：デゾシン)		
SCPの投薬量 (mg)	: 100 ~ 1000	
デゾシンの投薬量 (mg)	: 0.1 ~ 200	
経口投薬について好ましい比		
(デゾシン mg : SCP mg)	: 15 : 450	
	30 : 450	
	60 : 450	
注射用送達について好ましい重量比		
(デゾシン：SCP)	: 1 : 60	10
	1 : 30	
(実施例21：ナルブフィン)		
SCPの投薬量 (mg)	: 100 ~ 1000	
ナルブフィンの投薬量 (mg)	: 0.1 ~ 200	
経口投薬について好ましい比		
(ナルブフィン mg : SCP mg)	: 50 : 450	
注射用送達について好ましい重量比		
(ナルブフィン：SCP)	: 1 : 60	
(実施例22：ペンタゾシン)		
SCPの投薬量 (mg)	: 100 ~ 1000	20
ペンタゾシンの投薬量 (mg)	: 0.1 ~ 500	
経口投薬について好ましい比		
(ペンタゾシン mg : SCP mg)	: 25 : 450	
	50 : 450	
注射用送達について好ましい重量比		
(ペンタゾシン：SCP)	: 1 : 20	
	1 : 10	
(実施例23：トラマドール)		
SCPの投薬量 (mg)	: 100 ~ 1000	
トラマドールの投薬量 (mg)	: 0.1 ~ 500	30
経口投薬について好ましい比		
(トラマドール mg : SCP mg)	: 50 : 450	
注射用送達について好ましい重量比		
(トラマドール：SCP)	: 1 : 10	
(実施例24：クロニジン)		
SCPの投薬量 (mg)	: 100 ~ 1000	
クロニジンの投薬量 (mg)	: 0.01 ~ 100	
経口投薬について好ましい比		
(クロニジン mg : SCP mg)	: 1 : 450	
注射用送達について好ましい重量比		40
(クロニジン：SCP)	: 1 : 450	
(実施例25：アスピリン)		
SCPの投薬量 (mg)	: 100 ~ 1000	
アスピリンの投薬量 (mg)	: 0.1 ~ 100	
経口投薬について好ましい比		
(アスピリン mg : SCP mg)	: 250 : 450	
注射用送達について好ましい重量比		
(アスピリン：SCP)	: 1 : 2	

図1に示されるように、SCP-1の鎮痛効力は、腹部伸張アッセイにおけるアセトアミノフェンの鎮痛効力よりも大きい。この疼痛のアッセイでは、希酢酸 (Koster) ら 50

、1959)の腹腔内(i.p.)注射後にマウスが示す伸張の数を数える。鎮痛性化合物(アセトアミノフェン、SCP-1、またはコデイン)を経口投与し、55分後に、マウス(8匹以上の群)に10ml/kgの0.4%酢酸を腹腔内注射した。腹部伸張の数を、10分間の酢酸注射の後、最初の5分間数えた。試験した化合物の各々について、コントロール動物で得られた伸張の数のパーセンテージ(29 ± 2.1)を計算した。3つすべての化合物で、腹部伸張の数における用量依存性減少を生じ。しかし、SCP-1の効力は、アセトアミノフェンよりも有意に大きかった。

【0019】

図2に示されるように、アイソボログラム分析を実施して、SCP-1/麻酔性鎮痛剤の薬学的組み合わせの相乗効果を実証した。このアイソボログラムは、用量-効果の関係が、共通の薬理学的終点に関連して等しく有効である用量対を結ぶ線による多次元アレイで示される場合に、薬物間の相互作用を測定するための定量的な方法である。最も重要なことには、このアイソボログラム分析は、第2の薬物に対する第1の薬物の比率が実際に0から無限大まで変化する場合に、全範囲の用量および用量の組み合わせが試験されること、そして対になった薬物の組み合わせのうちのいずれか1つ以上が、生成されたデータの全体と比較して独特の薬理学的特性を示すかどうかを、図示の長所により決定することを可能にする。

10

【0020】

マウスの群($n = 10$)に、ある用量のアセトアミノフェン、SCP-1、またはコデインを投与して、腹部伸張アッセイにおける各薬物についての用量応答曲線を規定した。各薬物についての ED_{50} を、非線形回帰分析を使用して計算した。その後、アセトアミノフェンとコデインとの組み合わせ、またはSCP-1とコデインとの組み合わせを、同じアッセイを使用して試験した。コデインに対するアセトアミノフェンの比、またはコデインに対するSCP-1の比は、各薬物単独の ED_{50} の比と等しかった。薬物の組み合わせ比についての用量応答曲線を生成し、 ED_{50} を計算した。 ED_{50} を、Tallaridaらの方法(1997)に従って、グラフ化した。簡単に述べると、一方の薬物の用量を、均等目盛で0からその ED_{50} の範囲を有するX軸に記す。同様に、他方の薬物の用量をY軸に記す。 ED_{50} から ED_{50} まで対角線上に線を引く。この線は、この線上に位置するXとYとの任意の組み合わせが、50%の鎮痛性を生じると予測されるような、加算性の線として公知である。実験的 ED_{50} を、個々の薬物の用量、および開始点からデータポイントにわたる線に合わせられる標準誤差に従ってプロットする。従って、薬物の組み合わせの ED_{50} をプロットする場合、加算性の線よりも開始点に近い任意の点(\pm 標準誤差)は、相乗作用性である(単純な加算性に基づいて予測されるよりも強い鎮痛を生じる)と考えられ、加算性の線よりも開始点に遠い任意の点は、拮抗性である(単純な加算性に基づいて予測されるよりも弱い鎮痛を生じる)と考えられる。アセトアミノフェンとコデインとの組み合わせは、相乗作用性の鎮痛を生じた(図2Aを参照のこと)。SCP-1とコデインとの組み合わせもまた、相乗作用性の鎮痛を生じた(図2Bを参照のこと)。

20

30

【0021】

研究はまた、コデインと組み合わせたアセトアミノフェンの毒性と比較して、コデインと組み合わせたSCP-1の毒性を評価することを発明した。その結果は、図3に示されている。この研究は、体重22~25gのC57/bマウスで実施した。このマウスに、トウモロコシ油ビヒクル中のアセトアミノフェン、SCP-1、コデイン、アセトアミノフェンとコデインとの組み合わせ、またはSCP-1とコデインとの組み合わせの用量を、食道カニューレを使用して投与した。投与したアセトアミノフェンおよびSCP-1の用量は、マウスにおけるアセトアミノフェン LD_{50} (3.7mmol/kg)に対して当量であり、投与したコデインの用量は、550mg/kgであった。24時間後、グルタミン酸/ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)およびグルタミン酸/オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)の血漿活性レベルを得て、薬物の肝毒性レベルを評価した。図3に示されるように、アセトアミノフェンは、血清中のGPTにおいて大幅な増加を

40

50

生じたが、SCP-1もコデインも、それら両方の組み合わせでも生じず、活性において何らかの有意な増加を生じた。

【0022】

本明細書から、種々の改変および変更が、当業者によってなされ得ることが明らかである。従って、特許請求の範囲が、本発明の真の精神および範囲内にあるすべての改変および変更を包含していると判断されることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、コデインおよびアセトアミノフェンと比較した、SCP-1の鎮痛効果を示す。

【図2】図2は、SCP-1およびコデインについてのアイソボログラムと比較した、アセトアミノフェンおよびコデインについてのアイソボログラムを示す。

【図3】図3は、C57/b16マウスにおける、アセトアミノフェン単独およびコデインと組み合わせたアセトアミノフェンと比較した、SCP-1単独およびコデインと組み合わせたSCP-1の肝臓毒性を示す。

10

【図1】

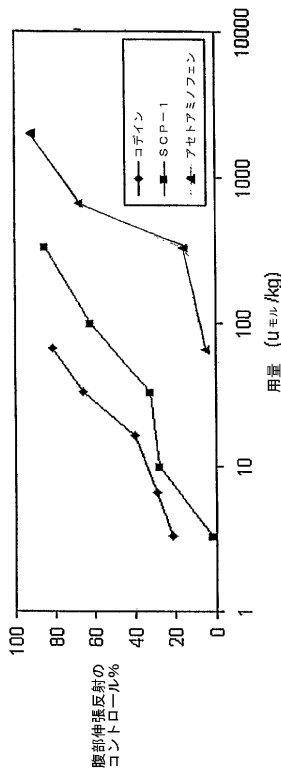


Figure 1

【図2】

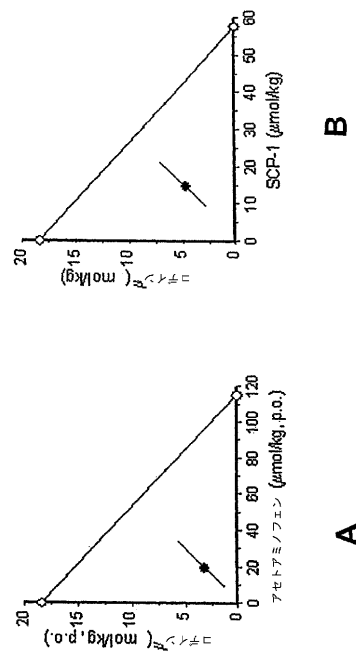


Figure 2

【 図 3 】

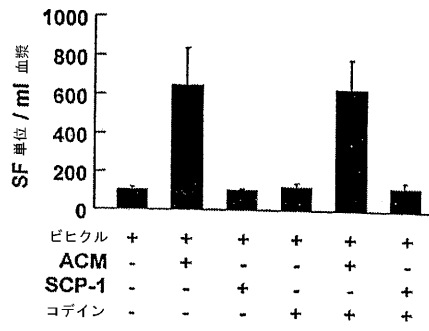


Figure 3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Application No PCT/US 03/36039
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/428 A61K31/485 A61P25/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 554 636 A (BAZAN NICOLAS G ET AL) 10 September 1996 (1996-09-10) the whole document	1-48
A	US 5 621 110 A (BAZAN NICOLAS G ET AL) 15 April 1997 (1997-04-15) the whole document	1-48
A	US 6 127 352 A (URIBE JOSE R) 3 October 2000 (2000-10-03) the whole document	1-48
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 April 2004		Date of mailing of the international search report 22/04/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 51 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Veronese, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/US 03/36039

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>GONZALEZ-MARTIN G ET AL: "Hepatic kinetics of SCP-1 (N-[alpha-(1,2-benzisothiazol-3(2H)-ona-1,1-dioxide-2-yl)-acetyl]-p-aminophenol) compared with acetaminophen in isolated rat liver"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 46, no. 3, 1 November 1998 (1998-11-01), pages 293-297, XP004257004 ISSN: 0939-6411 the whole document</p> <p>-----</p>	1-48

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/36039

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

Although claims 25-48 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/US 03/36039

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5554636	A	10-09-1996	AT 228838 T	15-12-2002
			AU 5713396 A	07-11-1996
			CA 2218664 A1	24-10-1996
			DE 69625226 D1	16-01-2003
			DE 69625226 T2	22-01-2004
			DK 853478 T3	17-03-2003
			EP 0853478 A1	22-07-1998
			ES 2188755 T3	01-07-2003
			JP 11509520 T	24-08-1999
			PT 853478 T	30-04-2003
			WO 9632940 A1	24-10-1996
			US 5621110 A	15-04-1997
US 5621110	A	15-04-1997	US 5554636 A	10-09-1996
			AT 228838 T	15-12-2002
			AU 5713396 A	07-11-1996
			CA 2218664 A1	24-10-1996
			DE 69625226 D1	16-01-2003
			DE 69625226 T2	22-01-2004
			DK 853478 T3	17-03-2003
			EP 0853478 A1	22-07-1998
			ES 2188755 T3	01-07-2003
			JP 11509520 T	24-08-1999
			PT 853478 T	30-04-2003
			WO 9632940 A1	24-10-1996
US 6127352	A	03-10-2000	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4174 (2006.01)	A 6 1 K 31/4174	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468	
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451	
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/4748 (2006.01)	A 6 1 K 31/4748	
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 バザン, ニコラス ジー.
アメリカ合衆国 ルイジアナ 7 0 1 1 8, ニュー オーリーonz, ブロードウェイ ストリート 4 7 8

(72)発明者 サンケル, カルロス
スペイン国 イー - 2 8 0 3 3 マドリッド, カレ アマラ ナンバー 4 7

(72)発明者 ブイラ, ユリオ アルバレス
スペイン国 イー - 2 8 0 3 3 マドリッド, シー. コンダードー デ トレオイノ エー

(72)発明者 ポール, デニス
アメリカ合衆国 ルイジアナ 7 0 1 1 5, ニュー オーリーonz, ルイジアナ アベニュー 8 3 6

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 CA62 MA02 MA17 MA22 MA23 MA35
MA37 MA41 MA43 MA52 MA66 NA05 NA06 NA07 ZA042 ZA082
ZB112 ZC412 ZC422 ZC752
4C086 AA01 AA02 BC21 BC27 BC30 BC38 BC80 CB23 DA26 GA04
GA07 GA16 MA02 MA04 MA10 NA05 NA06 NA07 ZA04 ZA08
ZB11 ZC41 ZC42 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA02 FA10 FA14 FA29 KA06 MA02 MA04 MA14
MA17 NA05 NA06 NA07 ZA04 ZA08 ZB11 ZC41 ZC42 ZC75