

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4011114号
(P4011114)

(45) 発行日 平成19年11月21日(2007.11.21)

(24) 登録日 平成19年9月14日(2007.9.14)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/56	(2006.01)	A 6 1 K 31/56
A 6 1 P 7/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/10
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28

請求項の数 2 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平8-536366
 (86) (22) 出願日 平成8年5月29日(1996.5.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1996/001438
 (87) 国際公開番号 W01996/038173
 (87) 国際公開日 平成8年12月5日(1996.12.5)
 審査請求日 平成13年5月16日(2001.5.16)
 (31) 優先権主張番号 特願平7-160060
 (32) 優先日 平成7年6月2日(1995.6.2)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者
 塩野義製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
 (74) 代理人
 弁理士 山内 秀晃
 (72) 発明者 二宮 光義
 兵庫県神戸市西区月が丘5丁目1-4-1
 -716
 (72) 発明者 松尾 嘉之
 大阪府大阪市都島区都島本通り3丁目15
 -25
 審査官 大久保 元浩

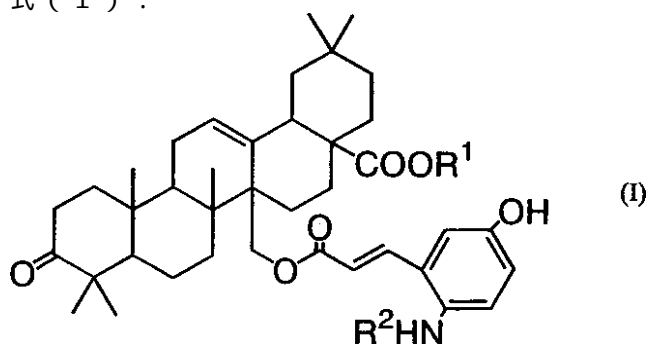
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳浮腫抑制剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：



[式中、 R^1 は水素を表し、 R^2 は水素または $-R^3 - R^4$ (ここで R^3 は、 $-SO_3-$ 、 $-CH_2COO-$ 、 $-COCOO-$ または $-COR^5COO-$ (ここで R^5 は、炭素数 1 ~ 6 のアルキレンまたは炭素数 2 ~ 6 のアルケニレンを表す) を表し、 R^4 は水素または炭素数 1 ~ 6 のアルキルを表す) である]

で表される化合物、その製薬上許容される塩もしくはそれらの水和物を有効成分とすることを特徴とする脳浮腫抑制剤。

【請求項2】

R^1 が水素、 R^2 が $-COCH=CHCOOH$ である請求の範囲第1項記載の脳浮腫抑制剤

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明はエンドセリン拮抗物質を有効成分とする脳浮腫抑制剤に関する。

背景技術

脳浮腫は、生体内の水が脳実質内部に異常に蓄積し、脳組織の容積が増大している状態である。脳浮腫を誘発する要因としては、例えば脳卒中等の脳血管障害、頭部外傷、脳腫瘍、高血圧、呼吸不全、CO中毒、低ナトリウム血症、急性腎障害、血液透析時の不均衡症候群、高血糖、低血糖、副腎機能不全、膠原病、スズ、鉛またはヒ素中毒等が挙げられる。特に、脳卒中急性期および頭部外傷における脳浮腫の治療は非常に重要な課題となっている。また、脳浮腫は脳ヘルニア、頭痛、悪心、嘔吐、不穏状態、痙攣、意識障害等の原因ともなる。特に脳ヘルニアが進行すると死に至ることもある。

10

脳浮腫は、発生機序により、細胞毒性浮腫、血管原性浮腫等に分類されているが、これらの各種の脳浮腫が組み合わさって出現することが多く、脳浮腫の原因は、必ずしも明らかになっていない。現在、その原因の解明と治療法の確立が望まれている。

従来、脳浮腫の治療には、高浸透圧薬剤、副腎皮質ステロイド等が用いられている。

高浸透圧薬剤としては、10%グリセロール、5%フラクトース加生理食塩水、15%または20%マンニトール液等が挙げられる。これらの高浸透圧薬剤を静脈内に投与すると、血液浸透圧が上昇し、脳実質組織と血液の間で浸透圧差が生じるため、脳実質組織内に貯留した水分が血中に移行して脳浮腫の改善効果を得ることができる。また、これら薬剤は血液脳関門を比較的通りにくい物質であるので、脳実質組織に移行しにくく、副作用が生じにくい特徴がある。しかし、これらの薬剤であっても大量投与により血中濃度上昇が高度になると、ある程度の脳内蓄積は避けられない。また、血液脳関門に障害のある場合には、薬剤の脳内移行が生じ易くなり、投与を中止した後に薬剤の血中濃度が低下してくると、脳実質組織と血液の間の浸透圧差の逆転が生じ、血中の水分が脳実質組織に逆移行して浮腫が再現する場合がある。その他、これらの薬剤は電解質異常や腎障害等の副作用も有している。

20

副腎皮質ステロイドとしては、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン等が挙げられる。これらの副腎皮質ステロイドは、脳腫瘍周辺における脳浮腫に対しては軽減効果があるが、虚血性および外傷性脳浮腫にはほとんど効果がなく、消化管出血、感染症増悪、糖尿病悪化等の副作用がある、等の問題を有していた。

30

脳浮腫に対する他の治療薬として、最近、ニモジピン、ニカルジピン、NC-1100等のカルシウム拮抗薬が注目されている。これらのカルシウム拮抗薬の前投与は、細胞性脳浮腫の進行を遅らせる効果を有する事が判っている。また、グルタミン酸拮抗薬であるMK-801にも脳浮腫抑制作用が認められている。しかし、これらのカルシウム拮抗薬、グルタミン酸拮抗薬の脳浮腫抑制作用については未だ臨床上実用化されていない。

発明の開示

本発明者らは、このような現状に鑑み、優れた脳浮腫抑制作用を有する薬物の創製を目的として鋭意研究を重ねた結果、エンドセリン拮抗物質が脳浮腫を抑制することを見出した。

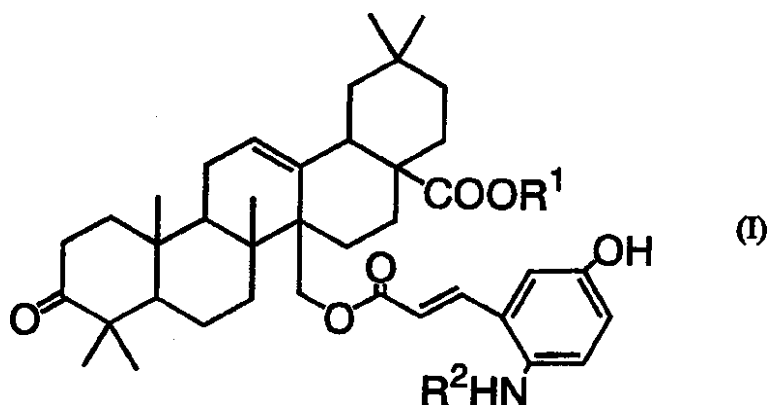
40

即ち、本発明はエンドセリン拮抗物質を有効成分とする脳浮腫抑制剤を提供するものである。また、エンドセリン拮抗物質の有効量を投与することによる、脳浮腫の治療または予防の方法を提供するものである。さらに、脳浮腫の治療または予防のための医薬を製造するためのエンドセリン拮抗物質の使用に関する。

エンドセリン拮抗物質は、従来エンドセリンの作用に起因する疾患、例えば、クモ膜下出血後の脳血管れん縮、高血圧、虚血性心疾患、脳循環障害、腎不全、喘息等に対する予防薬または治療薬として可能性のあることが知られているにすぎない。

本発明において「エンドセリン拮抗物質」とは、エンドセリン拮抗作用を有する化合物全てを包含し、エンドセリン拮抗作用を有する化合物であればいずれの化合物でも好適に用いる事ができる。代表的な具体例としては、式(I)：

50



10

[式中、 R^1 は水素または代謝性エステル残基を表し、 R^2 は水素または $-R^3 - R^4$ (ここで R^3 は、 $-SO_3-$ 、 $-CH_2COO-$ 、 $-COCOO-$ または $-COR^5COO-$ (ここで R^5 は、炭素数 1 ~ 6 のアルキレンまたは炭素数 2 ~ 6 のアルケニレンを表す) を表し、 R^4 は水素または炭素数 1 ~ 6 のアルキルを表す) である]

で示される化合物 (以下化合物 (I) とする)、その製薬上許容される塩 (国際公開 WO 92/12991 号、特開平 7-53484 号公報) もしくはそれらの水和物、ボセンタン (Bosentan; p-tert-ブチル-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(o-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-ベンゼンスルホンアミド; ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー (British Journal of Pharmacology) 1994 年 11 月、113(3) 巻、845 頁 ~ 852 頁)、シクロ[D-アスパルチル-L-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニル)]-アラニル-L-アスパルチル-D-[2-(2-チエニル)]グリシル-L-ロイシル-D-トリプトフィル]・2Na (以下 TAK-044 とする; ライフ・サイエンス (Life Science) 1994 年、55(4) 巻、301 頁 ~ 310 頁)、シクロ[D-Asp-L-ProD-Val-L-Leu-D-Trp-] (以下、BQ-123 とする; ライフ・サイエンス (Life Science) 1992 年、50 巻、247 頁 ~ 255 頁)、2(R)-[2(R)-[2(S)[[1-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピニル)]カルボニル]アミノ-4-メチルペンタノイル]アミノ-3-[3-(1-メチル-1H-インドリル)]プロピオニル

アミノ-3-(2-ピリジル)プロピオニックアシッド (FR139317; ファルマコロジー (Pharmacology) 1994 年、49(5) 巻、319 頁 ~ 324 頁)、(1S, 2R, 3S)-3-(2-カルボキシメトキシ-4-メトキシフェニル)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-5-(プロプ-1-イルオキシ)インダン-2-カルボキシリック・アシッド (SB-209670; バイオケミストリー (Biochemistry) 1994 年 12 月、33(48) 巻、14543 頁 ~ 14549 頁)、3-ベンゾ-[1,3]-ジオキサール-5-イル-5-ヒドロキシ-5-(4-メトキシ-フェニル)-4-(2,3,4-トリメトキシ-ベンジル)-5H-フラン-2-オン (PD-156123; 国際公開 WO 95/05376 号)、および (-)-N-(4-イソプロピルベンゼンスルホニル)-(-)-(4-カルボキシ-2-n-プロピルフェノキシ)-3,4-メチレンジオキシフェニルアトアミド (L-754142; ザ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー・アンド・エクスperimental セラピューティックス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics) 1995 年、275(3) 巻、1518 頁 ~ 1526 頁) 等のエンドセリン拮抗物質を挙げる事ができる。

20

30

40

図面の説明

第 1 図は、化合物 (I-Na) の脳浮腫に対する作用を示す図である。縦軸は脳水分含有量 (%) を表し、横軸は脳の部位を表す。ACA は前大脳動脈支配下の大脳皮質、MCA は中大脳動脈支配下の大脳皮質、Caudate putamen は線条体をそれぞれ表す。棒は、左から、偽手術群 (N = 5)、媒体のみ投与群 (N = 13)、前投与群 (N =

50

6)、後投与群(N=7)をそれぞれ表す。データは、標準偏差で示した。*は、媒体のみ投与群に対し、有意差検定において $P < 0.05$ であることを示す。

第2図は、化合物(I-Na)の脳浮腫に対する用量依存性を示す図である。縦軸は脳水分含有量(%)、横軸は脳の部位を表す。ACA、MCAおよびCaudate putamenは前記と同義である。棒は、左から、偽手術群(N=5)、媒体のみ投与群(N=8)、化合物(I-Na)0.03mg/kg/時間投与群(N=6)、化合物(I-Na)0.1mg/kg/時間投与群(N=6)、化合物(I-Na)0.3mg/kg/時間投与群(N=6)、化合物(I-Na)1.0mg/kg/時間投与群(N=6)をそれぞれ表す。データは標準偏差で示した。*は、媒体のみ投与群に対し、 $P < 0.05$ であることを表し、**は媒体のみ投与群に対し、 $P < 0.01$ であることを表す。

10

第3図は、ボセンタンの脳浮腫に対する作用を示す図である。縦軸は脳水分含有量(%)、横軸は脳の部位を表す。ACA、MCAおよびCaudate putamenは前記と同義である。棒は、左から、媒体のみ投与群(N=5)、後投与群(N=5)を表す。データは、標準偏差で示した。*は、媒体のみ投与群に対し、 $P < 0.05$ であることを表す。

第4図は、TAK-044の脳浮腫に対する作用を示す図である。縦軸は脳水分含有量(%)、横軸は脳の部位を表す。ACA、MCAおよびCaudate putamenは前記と同義である。棒は、左から、媒体のみ投与群(N=7)、後投与群(N=7)を表す。データは、標準偏差で示した。*は、媒体のみ投与群に対し、 $P < 0.05$ であることを表す。

20

第5図は、BQ-123の脳浮腫に対する作用を示す図である。縦軸は脳水分含有量(%)、横軸は脳の部位を表す。ACA、MCAおよびCaudate putamenは前記と同義である。棒は、左から、媒体のみ投与群(N=8)、後投与群(N=7)を表す。データは、標準偏差で示した。*は、媒体のみ投与群に対し、 $P < 0.05$ であることを表す。

発明を実施するための最良の形態

本発明中、エンドセリン拮抗物質とはエンドセリン拮抗作用を有する化合物であればいずれの化合物でも好適に用い得る。具体的には、化合物(I)、その製薬上許容される塩もしくはそれらの水和物、ボセンタン、TAK-044またはBQ-123等のエンドセリン拮抗物質を挙げることができる。好ましくは化合物(I)、その製薬上許容される塩またはそれらの水和物であり、より好ましくは式(I)において、 R^1 が水素、 R^2 が $-COCH=CHCOOH$ である化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの水和物である。

30

本明細書中、「代謝性エステル残基」とは、生体内で加水分解され、生物活性なカルボン酸を産生し得るエステル残基を意味する。

上記代謝性エステル残基としては、例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル等の炭素数1~6のアルキル；フェニル等のアリール；ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、1-アセトキシエチル等の1-(アシルオキシ)アルキル；1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等の1-(アルキルオキシカルボニルオキシ)アルキル；(5-メチル-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル等を挙げることができる。

40

上記「炭素数1~6のアルキル」とは、直鎖状または分枝状のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、*t*-ブチル等を挙げることができる。単に「アルキル」とした場合もこれと同義である。

上記「炭素数2~6のアルキレン」としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン等を挙げることができる。好ましくは、 $-(CH=CH)_m-$ (m は1~3の整数を表す。)で表される基である。

化合物(I)はその製薬上許容される塩をも包含し、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩；ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホ

50

ン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属の塩またはカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。

化合物（I）はその水和物をも包含し、化合物（I）1分子に対して1以上の水分子と結合していてもよい。

本発明の脳浮腫抑制剤は頭蓋内圧降下作用を有し、発生機序に関わらず全ての脳浮腫に対して抑制作用を示すが、特に虚血性および外傷性脳浮腫に対して有効である。さらに梗塞巣の縮小作用をも有する。

本発明の脳浮腫抑制剤は、脳卒中等の脳血管障害、頭部外傷、脳腫瘍等の脳浮腫が誘発された、または誘発され得る状態にあるとき投与し、脳浮腫を治療または予防することができる。また、本発明の脳浮腫抑制剤は脳浮腫が原因となって起こる脳ヘルニア、意識障害等をも治療または予防することができる。特に、脳卒中急性期および頭部外傷における脳浮腫の治療に有効である。

本発明の脳浮腫抑制剤を医薬として投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも安全に投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、バツカル剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば静脈投与、筋肉内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができるが、特に静脈内投与が好ましい。

本発明の医薬組成物は、有効成分の有効量に最終投与剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤および希釈剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合して調製することができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とすればよい。具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムまたは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末またはラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムまたはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴール、またはメチルセルロース等を用いることができる。さらに、液剤または乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加してもよく、経口投与の場合には矯味剤、芳香剤等を加えてもよい。

脳浮腫抑制剤としての投与量は、患者の年齢、体重、投与経路、病気の種類や程度等を考慮した上で設定することが望ましいが、ヒトへ経口的に投与する場合には、成人に対して通常 $1 \mu\text{g} \sim 200 \text{mg} / \text{kg} / \text{日}$ を1回～数回に分けて投与すればよい。また、非経口的に投与する場合には、投与経路により大きく異なるが、通常、 $0.1 \mu\text{g} \sim 20 \text{mg} / \text{kg} / \text{日}$ を1回～数回に分けて投与すればよい。

実施例

以下に試験例および製剤例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

試験方法

（1）実験動物

12週令の雄性ウイスター（Wistar）ラット（270g～320g、静岡実験動物社製）を1週間以上予備飼育した後、実験に用いた。

（2）局所脳虚血再灌流モデルの作成方法

局所脳虚血再灌流モデルは、ロンガ（Longa）ら（1989年）の方法（ストローク（Stroke）、1989年、20巻、84頁～91頁）を改良して作成した。ラットを2%ハロタン麻酔下に、右総頸動脈を露出して注意深く右外頸動脈（ECA）を剥離し、結紮切断した。切断した右外頸動脈を翻転し、シリコン処理した4-0ナイロン栓止（

10

20

30

40

50

18 mm) を右外頸動脈より右内頸動脈へ挿入することによって右中大脳動脈の起始部を閉塞した。栓止末端と外頸動脈を結紮して血流の逆流を防ぎ、麻酔を解除した。麻酔解除後、ラットをヒートパッド上で37℃に維持し、15分以内に左前肢の片麻酔を示したラットを虚血負荷成功例とし、以降の実験に使用した。中大脳動脈閉塞60分後に再度ハコタン麻酔下で栓止を抜去し、右総頸動脈から虚血部位への血流を再開させた。

(3) 脳浮腫(脳水分含有量)の測定方法

虚血再灌流24時間後にペントバルビタール麻酔下でラットを断頭し、脳を取り出した。加湿箱内で脳を3部位:(a)前大脳動脈支配下脳皮質(虚血隣接皮質;ACA)、(b)中大脳動脈(虚血部皮質;MCA)および(c)線条体(虚血中心部;caudate putamen)にピンセットで分離した。各サンプルの湿重量を測定後、105℃にて24時間乾燥させ、乾燥重量を測定した。以下の式から水分含有量を求めて脳浮腫の指標とした。

$$\text{脳水分含有量}(\%) = (\text{湿重量} - \text{乾燥重量}) / \text{湿重量} \times 100$$

試験例1 化合物(I-Na)の前投与および後投与による脳浮腫抑制効果

エンドセリン拮抗物質として、式(I)において R^1 がNa、 R^2 が $-\text{COCH}=\text{CHCOONa}$ である化合物(以下「化合物(I-Na)」とする)を生理食塩水に溶解して用いた。

前投与群は中大脳動脈閉塞(虚血負荷)の24時間前に、化合物(I-Na)を充填した浸透圧ポンプをラットの背部皮下に埋め込み、虚血負荷24時間前から再灌流24時間後まで持続皮下投与(12mg/kg/日)した。後投与群は虚血再灌流直後に化合物(I-Na)(12mg/kg)を尾静脈から静注し(bolus投与)、さらに再灌流10分後から24時間後まで持続皮下投与(12mg/kg/日)した。

中大脳動脈閉塞再灌流24時間後、媒体のみ投与群では偽手術群に比べ、虚血側での脳水分含有量が有意に増加した。これは脳浮腫の形成を示している。

化合物(I-Na)の前投与により、脳浮腫の形成はACA領域およびMCA領域で有意に抑制されたが、線条体では抑制されなかった(図1)。化合物(I-Na)の後投与でも、ACA領域およびMCA領域で脳浮腫の形成が有意に抑制され、さらに線条体でも脳浮腫の形成が抑制されていた(図1)。

この結果は、化合物(I-Na)は後投与でも著明に脳浮腫を抑制することを示す。

試験例2 脳浮腫抑制効果に対する化合物(I-Na)の投与量の影響

生理食塩水に溶解した化合物(I-Na)をラットの背部に埋め込んだ浸透圧ポンプに充填し、ポリエチレンチューブを通じて股静脈より、虚血再灌流10分後から24時間後まで投与(0.03~1.0mg/kg/時間)した。その結果、0.1~1.0mg/kg/時間の化合物(I-Na)は用量依存的にかつ有意に脳浮腫の形成を抑制した(図2)。この作用はACA領域、MCA領域および線条体のすべての部位で認められた。作用は0.3mg/kg/時間で最大となり、最小有効量は0.1mg/kg/時間と考えられた。

試験例3 その他のエンドセリン拮抗物質による脳浮腫抑制効果

生理食塩水に溶解したボセンタン、TAK-044およびBQ-123をそれぞれ背部に埋め込んだ浸透圧ポンプに充填し、ポリエチレンチューブを通じて股静脈より、虚血再灌流10分後から24時間後まで投与(0.3mg/kg/時間)した。その結果、ACA領域、MCA領域では有意に脳浮腫の形成が抑制され、やや弱いながらも線条体でも抑制が認められた(図3、図4および図5)。

製剤例1

10

20

30

40

化合物 (I-Na)	50mg
乳糖	46mg
トウモロコシデンプン	20mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
計	130mg

10

ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびステアリン酸マグネシウムを除く上記処方成分を均一に混合した後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース8% (w/w) 水溶液を結合剤として湿式造粒法にて打錠用顆粒を製造した。これにステアリン酸マグネシウムを混合した後、打錠機を用いて直径7mm、1錠重量130MGに形成し、内服錠とした。

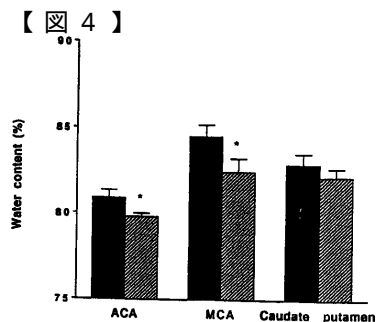
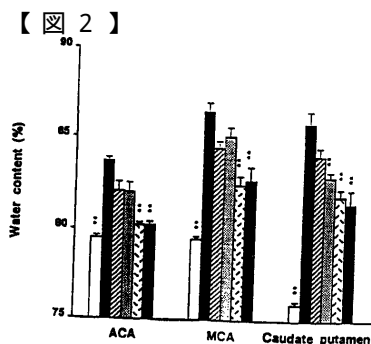
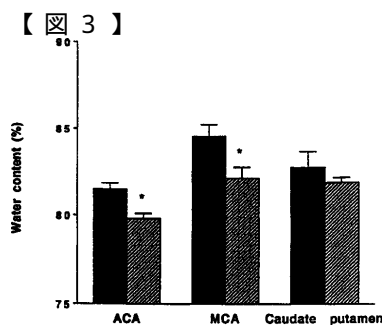
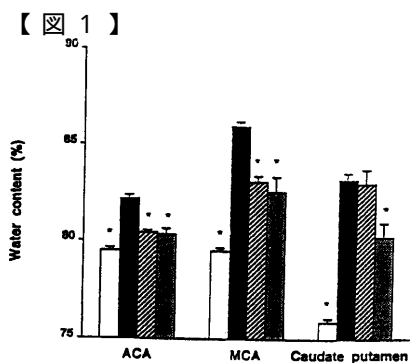
製剤例 2

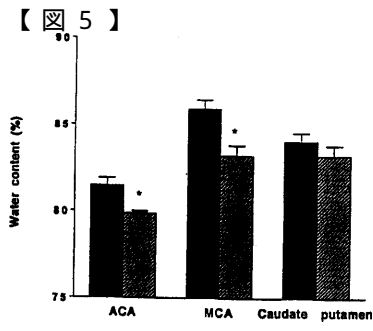
TAK-044 50mg
 生理食塩水 200ml
 TAK-044を生理食塩水に溶解し、点滴剤とした。

発明の効果

20

本発明の脳浮腫抑制剤は、脳浮腫が誘発された、または誘発され得る状態にあるときに投与し、脳浮腫を治療または予防することができるため有用である。





フロントページの続き

(56)参考文献 特開平07-053484(JP,A)
Peptide, 1994年, 15(3), 467-469

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/56
A61K 45/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)