

(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2005-515966

(P2005-515966A)

(43) 公表日 平成17年6月2日(2005.6.2)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 K 31/485

A 6 1 P 25/04

C 0 7 D 491/08

F I

A 6 1 K 31/485

A 6 1 P 25/04

C 0 7 D 491/08

テーマコード (参考)

4 C 0 5 0

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2003-510043 (P2003-510043)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月3日 (2002.7.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年1月6日 (2004.1.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/021400
 (87) 国際公開番号 W02003/004032
 (87) 国際公開日 平成15年1月16日 (2003.1.16)
 (31) 優先権主張番号 60/303, 357
 (32) 優先日 平成13年7月6日 (2001.7.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/329, 445
 (32) 優先日 平成13年10月15日 (2001.10.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/329, 432
 (32) 優先日 平成13年10月15日 (2001.10.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503407443
 エンドー ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイティド
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア 193
 17, チャッド フォード, ペインタ
 ーズ ドライブ 100
 (74) 代理人 100078282
 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

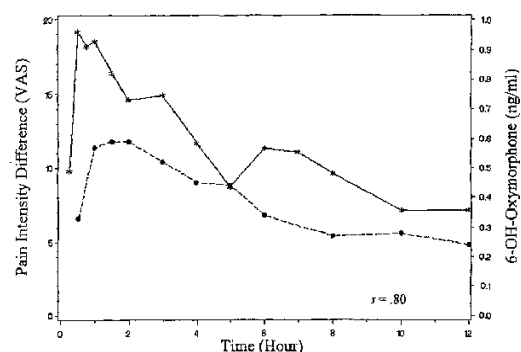
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鎮痛薬としての使用のための6-ヒドロキシオキシモルホンの経口投与

(57) 【要約】

疼痛を処置するための方法において、6-ヒドロキシオキシモルホンを含む薬学的組成物が、痛覚脱失を誘導するに十分な量で患者に投与される。1つの実施形態において、この薬学的組成物は、経口投与される。経口送達のための既知の任意の方法または後に開発される任意の方法が、使用され得る。所望の痛覚脱失効果を達成するために、6-ヒドロキシオキシモルホンの血漿中レベルが、少なくとも約0.2 ng/mLにまで上昇される。最も好ましくは、6-ヒドロキシオキシモルホンの血漿中レベルが、処置の間に少なくとも約0.3 ng/mLの範囲である。6-ヒドロキシオキシモルホンと、1種以上のキャリアと、1種以上の希釈剤と、1種以上の賦形剤とを含む組成物を、痛覚脱失を誘導するに十分な量で投与することもまた、企図される。

PK Profile for 6-OH-Oxymorphone with PID Scores



* Pain Intensity Difference • 6-OH-Oxymorphone Plasma Concentrations

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疼痛を処置するための方法であって、

6 - ヒドロキシオキシモルホンを含む薬学的組成物を、痛覚脱失を誘導するに十分な量で患者に投与する工程、
を包含する方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、前記薬学的組成物が経口投与される、方法。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の方法であって、前記薬学的組成物が、液体処方物、シロップ剤、懸濁剤、固体処方物、錠剤、カプセル剤、液体充填ゲルカプセル剤、および半固体処方物から選択される形態で投与される、方法。

10

【請求項 4】

請求項 1 に記載の方法であって、前記投与が、6 - ヒドロキシオキシモルホンの血漿中レベルを少なくとも約 0.2 ng/mL にまで上昇させるに十分である、方法。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法であって、前記投与が、6 - ヒドロキシオキシモルホンの血漿中レベルを少なくとも約 0.3 ng/mL にまで上昇させるに十分である、方法。

【請求項 6】

疼痛を処置するための方法であって、

6 - ヒドロキシオキシモルホンと、1 種以上のキャリアと、1 種以上の希釈剤と、1 種以上の賦形剤とを含む薬学的組成物を、痛覚脱失を誘導するに十分な量で患者に経口投与する工程、
を包含する方法。

20

【請求項 7】

疼痛を処置するための方法であって、

6 - ヒドロキシオキシモルホンとオキシモルホンとを含む薬学的組成物を、痛覚脱失を誘導するに十分な量で患者に経口投与する工程、
を包含する方法。

【請求項 8】

ホルモンを含む動物に経口送達するための処方物中に 6 - ヒドロキシオキシモルホンを含む、薬学的組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2001 年 10 月 15 日出願の仮特許出願番号 60/329,445、2001 年 10 月 15 日出願の仮特許出願番号 60/329,432、2001 年 7 月 6 日出願の仮特許出願番号 60/303,357、および 2001 年 10 月 15 日出願の仮特許出願番号 60/329,444 に関連する。

【0002】

40

(背景)

(発明の分野)

本発明は、疼痛を緩和するための方法に関する。より具体的には、本発明は、6 - ヒドロキシオキシモルホンを投与することによる、疼痛を緩和するための方法に関する。より具体的には、本発明は、6 - ヒドロキシオキシモルホンを含む薬学的組成物の経口投与を介して、6 - ヒドロキシオキシモルホンの血漿レベルを増大させることによる、痛覚脱失を誘導する方法に関する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0003】

50

(発明の要旨)

本発明は、痛覚脱失を誘導するに十分な量で 6 - ヒドロキシオキシモルホンを含む薬学的組成物を投与することによる、疼痛を処置する方法を提供する。1 実施形態において、この薬学的組成物は、経口投与される。経口投与の任意の公知の方法または後に開発された方法が使用され得る。所望の痛覚脱失効果を達成するために、6 - ヒドロキシオキシモルホンの血漿レベルを、少なくとも約 0 . 2 n g / m L まで上昇させる。処置の間、少なくとも約 0 . 3 n g / m L の 6 - ヒドロキシオキシモルホンの血漿レベルが最も好ましい。痛覚脱失を誘導するに十分な量の 6 - ヒドロキシオキシモルホンならびに 1 以上のキャリア、希釈剤および賦形剤を含む組成物を投与するための方法もまた、提供される。

【 0 0 0 4 】

10

(詳細な説明)

本明細書中に記載される方法は、活性成分として 6 - ヒドロキシオキシモルホンを含む薬学的組成物の投与を提供する。好ましい実施形態において、好ましい組成物は、6 - ヒドロキシオキシモルホン単独（もちろん、キャリア、希釈剤および他の賦形剤以外で）を含む。他の好ましい実施形態において、6 - ヒドロキシオキシモルホンは、他のオピオイドまたは他の薬学的因子と組み合わせられ得る。例えば、別の好ましい実施形態は、6 - ヒドロキシオキシモルホンおよびその親であるオキシモルホンの両方を含む組成物を提供する。

【 0 0 0 5 】

2 つの別個の研究において、血漿レベルおよび疼痛緩和の指標は、12 時間後を越えて記録された。図 1 ~ 4 は、これら 2 つの研究を合わせたデータのグラフ表示を示し、それにより、オキシモルホンおよびその代謝産物である 6 - ヒドロキシオキシモルホンの血漿レベルの、疼痛に対する効果が評価され得る。

20

【 0 0 0 6 】

オキシモルホンの投与により、オキシモルホンおよびその代謝産物の全てである 6 - ヒドロキシオキシモルホンの血漿レベルが得られる。オキシモルホンレベルは、2 時間以内にピークに達し、僅かに低下し、そしてプラトーになる。興味深いことに、このレベルは、投与の 4 ~ 6 時間後に再び急上昇する。この時間の後、オキシモルホンレベルは再び低下し、そして結局、初期のプラトーに近いレベルにまで低下する。

【 0 0 0 7 】

30

オキシモルホン同様、6 - ヒドロキシオキシモルホンの血漿レベルは、投与の 2 時間以内にピークに達する。しかし、最初のピークの後、6 - ヒドロキシオキシモルホン血漿レベルにおけるほぼ一定の低下が観察される。

【 0 0 0 8 】

これらのレベルを疼痛プロフィールと比較すると、6 - ヒドロキシオキシモルホン血漿レベルと疼痛緩和との間の相関が観察され得る。疼痛レベルは、6 - ヒドロキシオキシモルホンレベルをほぼ反映し、緩和における実質的な上昇は、6 - ヒドロキシオキシモルホン血中レベルに関連する急上昇に近い。従って、疼痛緩和は、6 - ヒドロキシオキシモルホン単独の投与によって達成され得る。

【 0 0 0 9 】

40

薬物動態研究に加えて、結合研究が、オキシモルホンの結合親和性に対して 6 - ヒドロキシオキシモルホンの結合親和性を比較するために実施されている。これらの結果を、表 1 に報告する。これらの結果は、6 - ヒドロキシオキシモルホンが、その親の結合親和性に匹敵する、レセプター部位、レセプター部位および μ レセプター部位についての、より高い結合親和性を有することを明らかに示す。本発明者らは、この結合親和性に基づき、6 - ヒドロキシオキシモルホンがその親であるオキシモルホンと類似の痛覚脱失効果を有すると考える。

【 0 0 1 0 】

(表 1 : アッセイ報告)

【 0 0 1 1 】

50

【表 1】

	6-ヒドロキシ オキシモルホン		オキシモルホン	
	10nm 1.0 E-8	10μm 1.0 E-5	10nm 1.0 E-8	10μm 1.0 E-5
アヘン剤, δ 1	-4.12%	90.48%	-18.26%	89.03%
アヘン剤, δ 2 (ヒト組換え体)	7.19%	55.45%	7.76%	72.74%
アヘン剤, κ (ヒト組換え体)	2.45%	62.47%	10.35%	89.41%
アヘン剤, μ (ヒト組換え体)	63.16%	99.91%	85.42%	100.39%

10

20

従って、代謝産物である 6 - ヒドロキシオキシモルホンを投与する方法が直接的に開発された。異性体は、疼痛の処置においてより高い効力を有すると考えられるが、この開示は、その異性体単独の使用に限定されない。6 - - ヒドロキシオキシモルホン、6 - - ヒドロキシオキシモルホンまたはこれらの混合物のいずれかを含む薬学的組成物が、本発明において使用され得る。

【0012】

懸濁剤、シロップ剤もしくは他の液剤、錠剤、カプセル剤、液体充填ゲルカプセル剤、または他の固体手段もしくは半固体手段としての処方物が使用され得る。この組成物は、代替的に、時限放出 (time release) 処方物 (時間が決められた放出処方物、一時停止された (suspended) 放出処方物、および延長された放出処方物を含む) の形態であり得る。処方物にかかわらず、痛覚脱失を誘導するに十分な量の 6 - ヒドロキシオキシモルホンが、患者に供給される。6 - ヒドロキシオキシモルホンの血漿レベルを、所望のレベルの痛覚脱失を誘導するに十分なレベルにまで上昇させなければならない。

30

【0013】

投与される量は、患者の体重、疼痛の強度および他の要因のような、通常の基準に依存する。薬物動態研究に基づき、少なくとも約 0.2 ng/mL の血漿レベルは、いくらかの痛覚脱失を提供する。血漿レベルの上限は、最終的には安全性の考慮によって確立される。6 - ヒドロキシオキシモルホンを含む任意のオピオイドの過剰投薬は、呼吸不全および他の所望でない副作用を導き得、そして死さえも引き起こし得る。好ましくは、6 - ヒドロキシオキシモルホンの血漿レベルを、少なくとも 0.3 ng/mL まで上昇させる。これらの血中レベルを維持するために、引き続く用量が必要とされ得る。

40

【0014】

当業者に容易に明らかなように、好ましい投与は、適切なキャリアおよび賦形剤を伴う 6 - ヒドロキシオキシモルホンの投与である。従って、これらの好ましい投与において得られた血漿は、オキシモルホンを実質的に含まない。

【0015】

50

上記の記載は、本発明のいくつかの好ましい実施形態を包含する。この開示は、本質的に単なる例示であり、添付の特許請求の範囲を限定することを意図しない。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、PIDスコアによる、6-ヒドロキシオキシモルホンについての薬物動態プロフィールである。

【図2】図2は、PIDスコアによる、オキシモルホンについての薬物動態プロフィールである。

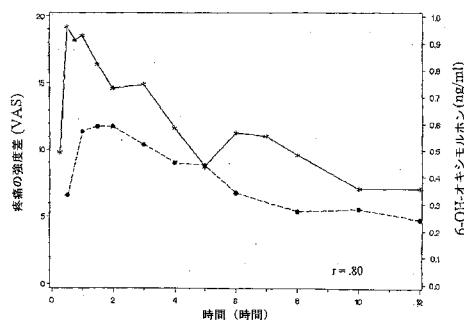
【図3】図3は、分類疼痛スコアによる、6-ヒドロキシオキシモルホンについての薬物動態プロフィールである。

【図4】図4は、分類疼痛スコアによる、オキシモルホンについての薬物動態プロフィールである。

10

【図1】

PIDスコアによる6-OH-オキシモルホンについてのPKプロフィール

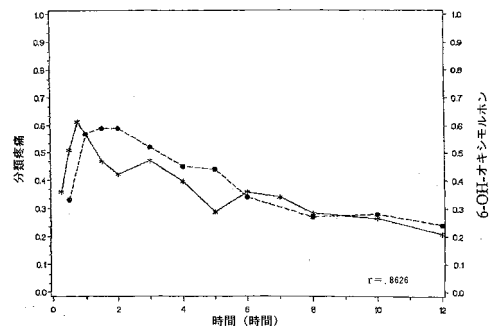


* 疼痛の強度差 ● 6-OH-オキシモルホン血漿中濃度

FIG. 1

【図3】

分類疼痛スコアによる6-OH-オキシモルホンについてのPKプロフィール

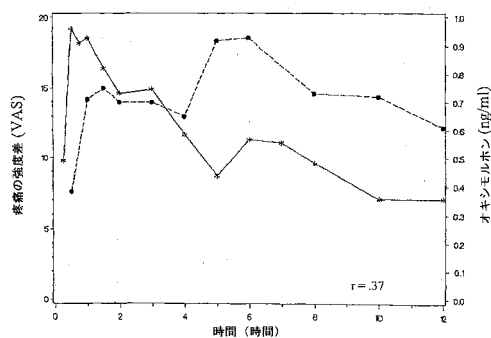


* 分類疼痛 ● 6-OH オキシモルホン血漿中濃度

FIG. 3

【図2】

PIDスコアによるオキシモルホンについてのプロフィール

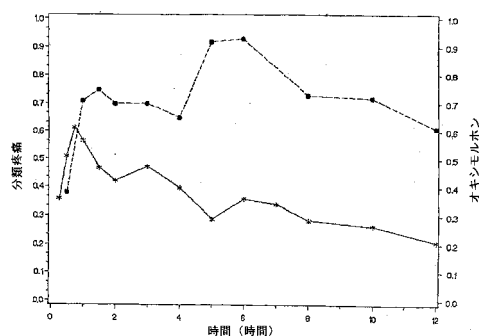


* 疼痛の強度差 ● オキシモルホン血漿中濃度

FIG. 2

【図4】

分類疼痛スコアによるオキシモルホンについてのPKプロフィール



* 分類疼痛 ● オキシモルホン血漿中濃度

FIG. 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In <input type="checkbox"/> International Application No PCT/US 02/21400									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/485 A61K9/00 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 A61P											
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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, MEDLINE											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td> CONE, EDWARD J.: "General procedure for the isolation and identification of 6-.alpha.- and 6-.beta.-hydroxy metabolites of narcotic agonists and antagonists with a hydromorphone structure" J. CHROMATOGR. (1976), 129, 355-61 , XP001106444 page 356; table 1 page 357, paragraph SECOND page 361 </td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td> US 6 166 211 A (DRUMMOND JR SPENCER ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) column 2 --- --- -/-- </td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	CONE, EDWARD J.: "General procedure for the isolation and identification of 6-.alpha.- and 6-.beta.-hydroxy metabolites of narcotic agonists and antagonists with a hydromorphone structure" J. CHROMATOGR. (1976), 129, 355-61 , XP001106444 page 356; table 1 page 357, paragraph SECOND page 361	1-8	Y	US 6 166 211 A (DRUMMOND JR SPENCER ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) column 2 --- --- -/--	1-8
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	CONE, EDWARD J.: "General procedure for the isolation and identification of 6-.alpha.- and 6-.beta.-hydroxy metabolites of narcotic agonists and antagonists with a hydromorphone structure" J. CHROMATOGR. (1976), 129, 355-61 , XP001106444 page 356; table 1 page 357, paragraph SECOND page 361	1-8									
Y	US 6 166 211 A (DRUMMOND JR SPENCER ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) column 2 --- --- -/--	1-8									
<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. *&* document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report									
23 October 2002		31/10/2002									
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Brunnauer, H									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int	tional Application No
PCT/US 02/21400	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CONE E J ET AL: "Oxymorphone metabolism and urinary excretion in human, rat, guinea pig, rabbit, and dog." DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, (1983 SEP-OCT) 11 (5) 446-50. , XP001106446 abstract page 446, right-hand column ----</p>	1-8
Y	<p>US 4 844 907 A (ELGER GORDON A ET AL) 4 July 1989 (1989-07-04) claims 1,2 ----</p>	1-8
Y	<p>US 5 629 011 A (ILLUM LISBETH) 13 May 1997 (1997-05-13) claims 1,9 ----</p>	1-8
Y	<p>US 4 366 159 A (MAGRUDER MICHAEL R) 28 December 1982 (1982-12-28) column 3, line 35-37 - line 55-59 -----</p>	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/21400

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 1-7 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

Information on patent family members

Original Application No

PCT/US 02/21400

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6166211	A	26-12-2000	AU 3736500 A WO 0056735 A1	09-10-2000 28-09-2000
US 4844907	A	04-07-1989	AT 46437 T AU 584234 B2 AU 6183086 A CA 1272955 A1 DE 3665669 D1 DK 407286 A EP 0220805 A2 IE 59515 B JP 1948471 C JP 6081733 B JP 62051625 A NZ 217341 A SG 94892 G ZA 8606207 A	15-10-1989 18-05-1989 05-03-1987 21-08-1990 26-10-1989 01-03-1987 06-05-1987 09-03-1994 10-07-1995 19-10-1994 06-03-1987 28-10-1988 04-12-1992 29-04-1987
US 5629011	A	13-05-1997	AT 171872 T AU 3458093 A CA 2127805 A1 DE 69321458 D1 DE 69321458 T2 DK 625044 T3 EP 0625044 A1 ES 2123660 T3 WO 9315737 A1 GB 2277682 A ,B JP 7503481 T NO 942787 A	15-10-1998 03-09-1993 19-08-1993 12-11-1998 18-03-1999 21-06-1999 23-11-1994 16-01-1999 19-08-1993 09-11-1994 13-04-1995 27-07-1994
US 4366159	A	28-12-1982	AR 228984 A1 AU 549070 B2 AU 8804282 A CA 1200501 A1 EP 0074105 A1 FI 823112 A GR 76702 A1 HU 190699 B IL 66743 A JP 58055422 A NZ 201841 A PH 18772 A PT 75521 A ZA 8206500 A	13-05-1983 09-01-1986 17-03-1983 11-02-1986 16-03-1983 09-03-1983 29-08-1984 28-10-1986 31-07-1986 01-04-1983 14-12-1984 25-09-1985 01-10-1982 25-04-1984

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/329,444

(32)優先日 平成13年10月15日(2001.10.15)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カオ, ファイ - フン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 11791, ショゼット, コロニー レイン 137

(72)発明者 スミス - カーリス, リチャード

アメリカ合衆国 ペンシルバニア 19382, ウェストチェスター, クリックルウッド ロード 621

(72)発明者 マコール, トロイ

アメリカ合衆国 テネシー 38138, ジャーマンタウン, スリー ケムニーズ ドライブ イースト 8861

(72)発明者 リー, デイビッド

アメリカ合衆国 デラウェア 19807, ウィルミントン, スワースモア ロード 3209

Fターム(参考) 4C050 AA03 AA08 BB07 CC16 EE01 FF01 GG03 HH01

4C086 AA01 AA02 CB22 MA04 MA23 MA35 MA52 NA05 ZA08