

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5042425号
(P5042425)

(45) 発行日 平成24年10月3日(2012.10.3)

(24) 登録日 平成24年7月20日(2012.7.20)

(51) Int.Cl.

A61K 31/137 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)

F 1

A61K 31/137
A61P 1/12

請求項の数 14 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2001-563099 (P2001-563099)
 (86) (22) 出願日 平成13年3月1日 (2001.3.1)
 (65) 公表番号 特表2003-525241 (P2003-525241A)
 (43) 公表日 平成15年8月26日 (2003.8.26)
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2001/000885
 (87) 國際公開番号 WO2001/064202
 (87) 國際公開日 平成13年9月7日 (2001.9.7)
 審査請求日 平成20年2月22日 (2008.2.22)
 (31) 優先権主張番号 0004998.1
 (32) 優先日 平成12年3月1日 (2000.3.1)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)
 (31) 優先権主張番号 0021060.9
 (32) 優先日 平成12年8月25日 (2000.8.25)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 594077127
 ユーロセルティック ソシエテ アノニム
 E U R O C E L T I Q U E S. A.
 ルクセンブルグ国 ルクセンブルグ ブー
 ルヴァール ド ラ ペトルース 122
 (74) 代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司
 (74) 代理人 100135172
 弁理士 野田 裕子
 (74) 代理人 100072051
 弁理士 杉村 興作

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】機能性胃腸疾患治療用トラマドール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

過敏性腸管症候群の治療に対する薬学的調製法におけるトラマドールまたは薬学的に許容可能なその塩の使用。

【請求項 2】

前記トラマドールまたは薬学的に許容可能なその塩が、任意に少量の(1RS、2SR) - トラマドールを伴った、(1RS, 2RS) - トラマドールまたは薬学的に許容可能なその塩である請求項1記載の使用。

【請求項 3】

前記トラマドールまたは薬学的に許容可能なその塩がエナンチオマーのうちの1つの形態である請求項1記載の使用。 10

【請求項 4】

前記薬学的に許容可能な塩がトラマドール塩酸塩である請求項1～3のうちいずれか1項に記載の使用。

【請求項 5】

前記薬剤が単位投与量形態である請求項1～4のうちいずれか1項に記載の使用。

【請求項 6】

前記単位投与量形態が標準的放出投与量形態である請求項5記載の使用。

【請求項 7】

前記単位投与量形態が制御下放出投与量形態である請求項5記載の使用。

【請求項 8】

前記トラマドールが1日あたり10～400mg（トラマドール塩酸塩として計算）の量で投与される請求項1～7のうちいずれか1項に記載の使用。

【請求項 9】

前記トラマドールが1日あたり25～200mg（トラマドール塩酸塩として計算）の量で投与される請求項1～8のうちいずれか1項に記載の使用。

【請求項 10】

前記トラマドールが1日あたり50～100mg（トラマドール塩酸塩として計算）の量で投与される請求項1～9のうちいずれか1項に記載の使用。

【請求項 11】

前記トラマドールと別の治療薬とを組み合わせて投与する請求項1～10記載のうちいずれか1項に記載の使用。

10

【請求項 12】

前記トラマドールおよび別の治療薬が1つの結合製剤である請求項11記載の使用。

【請求項 13】

過敏性腸管症候群に罹患した患者の疾患の治療に使用するための、トラマドール含有薬学的製剤。

【請求項 14】

別の治療薬をさらに含有する請求項13記載の薬学的製剤。

【発明の詳細な説明】

20

【0001】**(発明が属する技術分野)**

本発明は機能性胃腸（G I : gastrointestinal）疾患、特に過敏な腸管症候群（I B S : irritable bowel syndrome）の治療に関する。特に、本発明はこのような疾患の治療のためのトラマドール含有薬学的製剤およびこのような製剤の製造にトラマドールを使用することに関する。

【0002】**(従来の技術)**

トラマドール（2 [（ジメチルアミノ）メチル] 1 (3 メトキシフェニル) シクロヘキサノールは非麻薬性アヘン様鎮痛剤であり、1960年代に最初に開示された（参照：英國特許第997399号明細書）。それは1977年にドイツで先ず販売され、次第に種々の国々に拡がり、1980年までに合計で34の、即時放出の経口的なおよび注射可能な形態の、種々のトラマドールの処方が市場に出た。

30

【0003】

1996年にトラマドール含有制御下放出製剤が導入された。例えば、Mundipharma GmbH のTRAMUNDIN RETARDカプセル、Grunenthal GmbHのTRAMAL LONG 100 タブレットおよびG D Searle & Co. Ltd.のZYDOL SR タブレットである。種々のトラマドール製剤が使用される唯一の医療適用は激しい痛みの緩和であった。

【0004】

トラマドール製剤を用いた痛み治療の間殆ど普通に生じる有害な副作用が胃腸不調であることが報告された。トラマドールによる痛み治療を開始した初期に1/3～1/2の患者が吐き気および嘔吐にみまわれる。

40

【0005】

殆どの普通の機能性G I 疾患は過敏な腸管症候群であり、非心臓性胸痛である。一般的な人口の15～20%がいつかI B Sに見舞われると見積もられる。

【0006】

機能性G I 疾患は、胃腸機能の混乱を伴い、組織的または肉体的不調の証拠がないので、診察が困難である。I B Sの診断の確認には決まった試験が利用できない。しかし、診断的評価は結腸癌のような他の潜在的な原因やクローン病または潰瘍性大腸炎のような炎症性の腸管疾患を排除するためにしばしば行われる。

50

【 0 0 0 7 】

機能性 G I 疾患は一群の症候群により定義され診断される。例えば、 I B S は断続的な腹部の痛みと下痢、便秘、またはその両方との組み合わせにより特徴付けられる。主な症状は痛みであり、これは食べた後にしばしば始まり、排便によりおさまる。腹部膨満（鼓腸）が普通である。他の症状は鼻汁の通過と不完全な排便感である。診療的研究により I B S が完全に G I 領域に影響する疾患であることがわかった。

【 0 0 0 8 】

I B S 症候群は慢性的であり、回復したり再発したりする。これはストレス、食物毒、または抗生物質により生じる腸管フローラにおける変化により引き起こされる。これらは不快であり、不快感は疾患の重さに依存し、不便さから激しい困難さまで範囲がある。これらの激しい症状のために、 I B S は状態が衰弱する点で生活の質の低下を引き起こす。

10

【 0 0 0 9 】

I B S は構造的、生化学的、または感染的異常によって引き起こされるのではない。心理的要因が重要であると考えられ、より最近では特定の食物に対する不寛容さが関係してきた。

【 0 0 1 0 】

I B S の患者は内臓の感受性が高く、問題の少なくとも一部は内臓から脳へ情報を運ぶ神経、つまり求心性ニューロンが受けた刺激により生成されるべき応答より多くの応答を引き起こすためである。この結果、無痛の刺激が痛みとして受け取られることになる（内臓の痛覚過敏）。抗鬱薬は脊髄レベルにおいて痛覚に影響すると考えられ、 I B S 治療において使用される。抗鬱薬イミプラミンは内臓通過時間を長くすることがわかった。

20

【 0 0 1 1 】

また、 I B S は異常な内臓運動性、つまり下痢、便秘、痙攣を引き起こす内臓の高まつたまたは不規則な筋肉運動により特徴付けられる。

【 0 0 1 2 】

現れた症状に応じて使用される治療は、食物纖維つまりオオバコハスク、ロペラミドのような抗痢薬、浸透性下剤、ヒヨスチアミンおよびジサイクロミンのような鎮痙剤、および食物不寛容が疑われる場合には食物監視を含む。

【 0 0 1 3 】

激しい痛みを伴う患者に対して、メベベリン（平滑筋に作用する）を指示することが普通である。しかし、結果はしばしば失望させるものであり、これにより上記の抗鬱薬のような多くの不確かな価値の他の治療を試みることになる。これらは内臓から脳への痛みのシグナルの伝達を阻止すると考えられ、鬱病の治療に対して投与される量より少ない投与量のときに有効な場合がある。

30

機能性 G I 疾患に対する満足のいく治療が現在はない。

【 0 0 1 4 】**（発明の目的）**

本発明の目的は、機能性 G I 疾患の治療に対する代替治療を提供することである。

【 0 0 1 5 】**（発明の概要）**

本発明の一観点において、我々は、機能性胃腸疾患治療用薬剤の製造にトラマドールを使用することを提供する。時に好ましい態様では、トラマドールは過敏な腸管症候群の治療用薬剤の製造に使用される。

40

【 0 0 1 6 】

さらに、本発明の別の観点において、我々は、機能性胃腸疾患、特に過敏な腸管症候群を罹患する患者におけるこれらの疾患の治療に使用するための、トラマドール含有薬学的製剤を提供する。

【 0 0 1 7 】

本発明の機能性 G I 疾患の治療において、トラマドールは、1日当たり、10～800mg、特に10～400mg、例えば25～800mgまたは25～400mgの量で使用

50

される。他の適切な投与量範囲は、1日当たり50～800mgまたは50～400mgである。本発明の好ましい実施において、1日の合計投与量は、10～200mg、例えば25～200mg、好ましくは、25～100mg、例えば25～50mgまたは50～100mgである。標準的なまたは即時の放出投与形態においては、この投与量は、1日を通した間隔で、3回、4回または6回に等しく分割して投与される。制御下放出形態においては、1回の投与、または間隔を開けて2回に分けて投与される。

【0018】

本発明の実施において、適切な制御下放出投与量形態である、例えば錠剤およびカプセルを例えば欧州特許出願公開第0624366号明細書および米国特許第5955104号明細書に記載の方法にしたがって製造できる。参考して、これらの開示内容を参照して取り込む。10

【0019】

標準的放出投与量形態である錠剤、カプセルおよびドロップは、レミングトンの薬学科学(Remington's Pharmaceutical Science) 第16版、1980年に記載の技術において従来的に使用される方法により製造可能である。

【0020】

さらに、本発明では、薬剤の吸収が舌下的または粘膜通過的に起こる、即時または急速な放出処方の使用も考えられる。これは例えば米国特許第5738875号明細書に記載された方法により調製可能である。

【0021】

トラマドールは4つの特徴的な化学構造を有する。2つの幾何異性体(ジアステレオ異性体または立体異性体)、シス-トラマドールおよびトランス-トラマドールがあり、それぞれに2つの光学異性体(エナンチオマー)がある。現在市販のトラマドールは(1RS、2RS)-トラマドールであり、個々の光学異性体は、(1R, 2R)-トラマドールまたは(1R, 2R)-ジメチルアミノメチル-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールおよび(1S, 2S)-トラマドールまたは(1S, 2S)-ジメチルアミノメチル-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールであり、これらが主な幾何異性体を表し、これらと共に少量の2つの他の光学異性体の混合物を伴う。20

【0022】

一般にトラマドール中の少量の不純物として見いだされる他の幾何異性体は、(1RS、2SR)-トラマドールである。したがって、この幾何異性体の個々の光学異性体は(1R、2S)-トラマドールまたは(1R、2R)-2-ジメチルアミノメチル-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールおよび(1S、2R)-トラマドールまたは(1S、2R)-2-ジメチルアミノメチル-1-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールである。30

【0023】

本発明はトラマドール、すなわち少量の(1RS, 2SR)-トラマドールを含む(1R, 2RS)-トラマドールの現在市販されている形態での使用だけでなく、個々のジアステレオ異性体および個々のエナンチオマーの使用も包含する。本明細書中で「トラマドール」とは、特に別の記載が無い限り、幾何異性体または個々の幾何異性体または個々のエナンチオマーまたはこれらの組み合わせを意味するものとする。40

【0024】

現在市販されている形態でトラマドールを使用することが好ましい。つまり、それは少量の(1RS, 2SR)-トラマドールを伴う(1RS, 2RS)-トラマドール、または(1R, 2R)-トラマドールまたは(1S, 2S)-トラマドールである。

【0025】

個々のジアステレオ異性体およびエナンチオマーの調製法は知られている。例えば、ジアステレオ異性体は古典的な方法を使用して分離可能である。それは例えば分別結晶化またはシリカまたはアルミナカラムでのクロマトグラフィーである。エナンチオマーの分離は分別結晶化により行われる(参照: 例えば、Elsingら、「Journal of Chromatography」50

612, (1993) 223 および Elsing ら [Arch. Pharama] , 324(1991)719)。このような分離はキラル補助基を使用して行われる。

【 0 0 2 6 】

本発明の別の観点から、我々は機能性胃腸疾患、特に過敏な腸管症候群を治療する方法を提供する。この方法は、前記疾患に罹患した患者に上記本発明の薬学的製剤を投与することから構成せれる。

【 0 0 2 7 】

本発明の実施の別の観点において、非心臓性胸痛に関連した疝痛性痙攣が改善される。さらに別の本発明の観点から、上記 IBS に関連した 1 つまたはそれ以上の症候群が改善または減少される。

10

【 0 0 2 8 】

本発明は、同時かまたは続けて投与することにより、または好ましくは、結合製剤の形態で、別の治療薬と組み合わせたトラマドールの投与にも拡張される。IBS の治療に対してトラマドールと普通に組み合わせる薬剤分類を、可能性ある適切な化合物の例示と共に以下に示す。

【 0 0 2 9 】

- * 抗嘔吐作用剤 例えばグラニセトロン、トロピセトロン、プロクロルペラジン
- * 鎮痙剤および内臓運動を変える他の薬剤 例えばメベベリン塩酸塩、アルベリンクエン酸塩
- * ガストロプロカイネティクスおよび運動性刺激薬 例えばメトクロプラミド、ドンペリドン、シサプリド、
- * 下剤 例えばビサコジル、ラクツロース
- * 鎮痛薬 例えばパラセタモール、デキストロプロポキシフェン、ジヒドロコデイン
- * 抗鬱薬 例えばアミトリプチリン塩酸塩、ネファゾドン (nefazodone) 、セルトラリン (sertraline) 、ベンラファクシン (venlafaxine)
- * 抗不安薬 例えばジアゼパム、ブスピロン、ロラゼパム
- * 止下痢剤 例えばロペラミド塩酸塩、コデイン
- * 整腸剤 例えば活性化ジメチコーン

第 1 の候補としてはメベベリン塩酸塩であり、典型的には 1 3 5 mg の投与量である。

20

【 0 0 3 0 】

30

(実施例)

実施例 1

激しい継続性の腹痛を伴った長期間の慢性的な難治性の下痢を患う 31 才の女性を 50 mg の標準的な放出トラマドール塩酸塩製剤を 1 日に 2 回投与して治療した。彼女の状態は痛みのない正常な腸管運動に変化した。

実施例 2

腹部の痛みと下痢を患う 27 才の女性は 50 mg の標準的な放出トラマドールを 1 日に 2 回投与する治療の後痛みから開放され正常な腸管運動になった。唯一の副作用な眠気であったが規則的な薬剤の投与は不要であった。

フロントページの続き

(72)発明者 デヴィッド フォウラー

イギリス国 ケンブリッジ シービー4 0ジーダブリュー ミルトン ロード ケンブリッジ
サイエンス パーク ナップ ファーマステイカル リミテッド内

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 國際公開第99/042095(WO,A1)

英國特許出願公開第02317110(GB,A)

特表平09-507843(JP,A)

國際公開第98/056356(WO,A1)

國際公開第99/055323(WO,A1)

國際公開第99/067262(WO,A1)

英國特許出願公告第00997399(GB,A)

國際公開第97/018801(WO,A1)

特表平06-502869(JP,A)

村田有志ら,過敏性腸症候群,薬局,1999年,Vol.50,No.1,p.605-612

倉本秋ら,過敏性腸症候群,治療,1997年,Vol.79,No.8,p.1857-1861

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/137

A61P 1/00-43/00

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)