

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年6月23日(2011.6.23)

【公表番号】特表2003-512328(P2003-512328A)

【公表日】平成15年4月2日(2003.4.2)

【出願番号】特願2001-531390(P2001-531390)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/50 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

C 0 7 D 237/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/50

A 6 1 P 9/00

C 0 7 D 237/04

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年4月28日(2011.4.28)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】レボシメンダンの新規用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】洞不全症候群および／または洞房伝導疾患の治療用医薬の製造における(-)-[[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドラゾノ]プロパンジニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩の使用。

【請求項2】(-)-[[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドラゾノ]プロパンジニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩を含む洞不全症候群および／または洞房伝導疾患の治療用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

[技術分野]

本発明は、洞不全症候群および／または洞房伝導疾患の治療を必要とする患者に、レボシメンダン、すなわち(-)-[[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドラゾノ]プロパンジニトリル(I)またはその薬学的に許容し得る塩を投与することからなる洞不全症候群および／または洞房伝導疾患の治疗方法に関する。

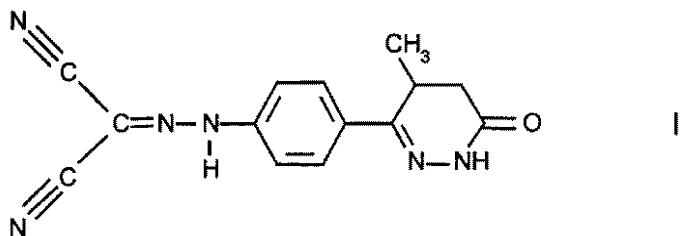
【0002】

[発明の背景]

[[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドラゾノ]プロパンジニトリルの(-)-エナンチオマーであるレボシメンダン、およびその製造方法は、欧州特許第565546号明細書に記載されている。レボシメンダンは心不全の治療に有効であり、トロボニンへの顕著なカルシウム依存性結合を有する。レボシメンダンは式：

【0003】

【化1】



【0004】

によって表わされる。

【0005】

ヒトにおけるレボシメンダンの血行力学的效果は、Sundberg, S. et al., Am. J. Cardiol., 1995; 75: 1061-1066およびLilleberg, J. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 26(Suppl. 1), S63-S69, 1995に記載されている。i. v. および経口投与後のヒトにおけるレボシメンダンの薬物動態はSandell, E.-P. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 26(Suppl. 1), S57-S62, 1995に記載されている。心筋虚血の治療におけるレボシメンダンの用途は、国際公開第93/21921号パンフレットに記載されている。臨床研究では心不全の患者においてレボシメンダンの有用な効果が認められた。

【0006】

各正常な心拍を引き起こす電気的シグナルは右心房の頂点に位置する小さな構造体から生じる。その構造体は「洞結節(sinus node)」または「洞房結節(sinoatrial node)」と呼ばれる。洞結節は心臓の天然のペースメーカーである。洞結節は、左右心房に広がり、それらをほぼ同時に収縮させる電気的刺激を発生させることによって、収縮期と拡張期との心臓のサイクルを誘導する。この電気的刺激は、洞結節の心筋細胞の脱分極によって発生する。心房は房室溝(atrioventricular (AV) groove)によって心室から電気的に絶縁されている。心房および心室が電気的に接続する心臓のある領域が存在する。実際は心臓の第2次電気的構造からなるこの接続は房室結節、またはA V結節と呼ばれる。心房からの全電気的シグナルは、心室に達するためにA V結節を通って通過しなければならない。ついで、刺激が、心室を通して電気的刺激を急速に伝導するよう設計された特定の細胞の束を通ってA V結節から続く。この纖維は最終的に遠位の心室組織に分岐する。これら纖維を刺激することによって、心室をほぼ同時に収縮させ、循環系に血液を放出する。

【0007】

心臓の様々な機能障害は、異常拍動を誘発する。そのような機能障害の1つが洞不全症候群(SSS)であり、洞房伝導疾患のさらなる関与により、しばしば進行性の洞結節機能障害となる。診断基準としては、(i) 基本的な生理学的状態に対して不適当な洞性徐脈(sinus rate-bradycardia)(変時性の機能不全)、(ii) 有意な洞休止(<3秒)または停止、(iii) 薬物治療に関連性のない洞房の進出ブロック、(iv) 容認できない遅い心室応答を伴う慢性心房性細動、(v) 頻脈-徐脈症候群、(vi) 長期化された補正洞結節回復時間、および(vii) 長期化された洞結節の難治性および心房性伝導時間などがあげられる(Alagona, MD, Current Opinion in Cardiology, 1997, 12:3-11)。

【0008】

重篤な心拍数の減少(徐脈)を伴うSSSは、疲労および息切れなどの顕著な症状と関係づけられる。時々、洞結節は一時的に停止し、心臓の鼓動が長く休止する結果となる。洞不全性症候群の原因是、通常加齢、洞房結節性動脈疾患、傷または物理的損傷などの内因的なものである。投薬、ホルモン性疾患(甲状腺の機能低下など)、または神経失調症などによる外因的洞結節問題なども存在し得る。

【0009】

現在のところ、洞不全性症候群に対して効を奏している医学的治療法はない。通常は、患者の体内に長期ペースメーカー、すなわち小型電子装置を埋め込むことにより治療されている。したがって、洞不全性症候群の治療に有効な薬剤が強く望まれている。

【 0 0 1 0 】**[発明の概要]**

今回、レボシメンダンが洞不全症候群および／または洞房伝導疾患の治療において予期せぬ利点を有することが見いだされた。

【 0 0 1 1 】

したがって、本発明は、洞不全症候群および／または洞房伝導疾患の治療用医薬の製造における(-) - [[4 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 - メチル - 6 - オキソ - 3 - ピリダジニル) フェニル] ヒドラゾノ] プロパンジニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩の用途を提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明はまた、洞不全症候群および／または洞房伝導疾患の患者における治療方法であって、治療を必要とする患者に有効量の(-) - [[4 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 - メチル - 6 - オキソ - 3 - ピリダジニル) フェニル] ヒドラゾノ] プロパンジニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩を投与することからなる方法を提供する。

【 0 0 1 3 】**[発明の詳細な説明]**

本発明の方法は、対象に洞結節の機能を回復することおよび／または心臓の洞房状態を改善することに有効な量のレボシメンダンを投与する段階からなる。投与は、たとえば経口もしくは直腸的などの経腸的に、またはたとえば静脈内もしくは経皮的などの非経腸的に達成され得る。

【 0 0 1 4 】

対象に投与すべきレボシメンダンの有効量は、治療されるべき症状、投与経路、年齢、体重および患者の状態に依存する。一般に、レボシメンダンは、経口で日用量約 0 . 1 ~ 2 0 m g 、好ましくは 0 . 2 ~ 1 5 m g 、より好ましくは 0 . 5 ~ 1 0 m g ヒトに投与される。投与は、年齢、体重および患者の状態によって、1日1回または複数回に分けて行なわれる。レボシメンダンは典型的には約 0 . 0 1 ~ 1 0 μ g / k g / m i n 、より主には 0 . 0 2 ~ 5 μ g / k g / m i n の注入速度で静脈内注入によって投与され得る。たとえば、24時間注入を用いる場合、速度 0 . 0 5 ~ 0 . 2 μ g / k g / m i n が適当と考える。

【 0 0 1 5 】

レボシメンダンは、この分野で既知の原理を用いて、洞不全症候群および洞房伝導疾患の治療に適した剤形に処方される。それはそのまま、または好ましくは適當な薬学的賦形剤と組合せて、製剤中の活性化合物の含有量が約 0 . 5 ~ 1 0 0 % である錠剤、糖衣錠、カプセル、座剤、乳液、懸濁液または溶液などの剤形で、患者に投与される。組成物に対する好適な構成成分を選択することは、通常の当業者にとって決まりきったことである。好適な担体、溶媒、ゲル化剤、分散化剤、酸化防止剤、着色剤、甘味料、湿潤剤、放出制御成分およびそのほかの通常この技術分野で使用される成分もまた使用され得る。

【 0 0 1 6 】

錠剤での経口投与に対して好適な担体および賦形剤としては、たとえばラクトース、コーンスター、ステアリン酸マグネシウム、リン酸カルシウムおよびタルクなどがあげられる。カプセルでの経口投与に有用な担体および賦形剤としては、たとえばラクトース、コンスター、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクなどがあげられる。放出制御経口組成物に対しては、放出制御成分が使用され得る。典型的な放出制御成分としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギニン酸またはそれらの混合物などの親水性ゲル化ポリマー；水素添加大豆油、硬化ヒマシ油もしくはヒマシ種油（商品名 C u t i n a H R で売られている）などの植物性固体油、綿実油（商品名 S t e r o t e x または L u b r i t a b で売られている）またはそれらの混合物を含む植物性油脂；たとえばトリステアリン酸グリセリド、トリパルミチン酸グリセリド、トリミリスチン酸グリセリド、トリベヘン酸グリセリド（商品名 C o m p r i t o l で売られている）およびパルミトステアリン酸グリセリドなど

の、飽和脂肪酸のトリグリセリドまたはそれらの混合物などの脂肪酸エステルがあげられる。

【 0 0 1 7 】

錠剤は活性成分を担体および賦形剤と混合し、その粉末混合物を錠剤に圧縮することにより製造できる。カプセルは活性成分を担体および賦形剤と混合し、その粉末混合物をカプセル、たとえば硬ゼラチンカプセルに詰めることにより製造できる。典型的には、錠剤またはカプセルは約 0 . 1 ~ 1 0 m g、より典型的には 0 . 2 ~ 5 m g のレボシメンダンを含有する。

【 0 0 1 8 】

注射製剤または注入製剤などの静脈投与に適した製剤はレボシメンダンおよびビヒクルの滅菌等張液、好ましくは水溶液からなる。典型滴には静脈内注入溶液は約 0 . 0 1 ~ 0 . 1 m g / m l のレボシメンダンを含有する。

【 0 0 1 9 】

レボシメンダンの塩は既知の方法によって製造し得る。薬学的に許容し得る塩は活性医薬として有用であるが、好ましい塩はアルカリまたはアルカリ土類金属との塩である。

【 0 0 2 0 】

[実施例]

調剤例

硬ゼラチンカプセル サイズ 3

レボシメンダン	2 . 0 m g
---------	-----------

ラクトース	1 9 8 m g
-------	-----------

【 0 0 2 1 】

カプセル状の医薬製剤はレボシメンダンをラクトースと混合し、その粉末混合物を硬ゼラチンカプセルに詰めることにより製造された。

【 0 0 2 2 】

臨床データ

静脈内ミルリノンを使用する 77 才の患者の基本 (underlying) 心臓調律は、1 度房室ブロックと接合部調律および洞調律とが交互となり心房のペースメーカーが定まらなかつた。全体の心拍は約 70 b p m であった。ミルリノンを絶つことはできないので、患者は経口レボシメンダンを最初 1 日 1 回 (q d)、最初に 1 m g、次に 2 m g、それ以降 4 m g とした。彼の心拍は 90 b p m を超えて順調に増加した。彼のレボシメンダン用量は 2 m g まで減られ、静脈内ミルリノンの漸減のあいだその用量で維持された。彼の心臓の調律は、大部分の拍動が元来の洞結節によるものとなり規則的になった。そして、彼は全体の心拍が 80 ~ 85 b p m の範囲に維持された。ミルリノンの使用は徐々に減らして停止され、患者は集中治療室から外に移ることができた。患者のレボシメンダン用量は 1 m g を 1 日 3 回で維持された。