

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5684964号
(P5684964)

(45) 発行日 平成27年3月18日 (2015. 3. 18)

(24) 登録日 平成27年1月23日 (2015. 1. 23)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/216	(2006. 01)	A 6 1 K	31/216	
A 6 1 K	9/70	(2006. 01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 P	1/00	(2006. 01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	13/12	(2006. 01)	A 6 1 P	13/12	

請求項の数 4 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2002-501260 (P2002-501260)
 (86) (22) 出願日 平成12年6月7日 (2000. 6. 7)
 (65) 公表番号 特表2003-535110 (P2003-535110A)
 (43) 公表日 平成15年11月25日 (2003. 11. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/015515
 (87) 国際公開番号 W02001/093683
 (87) 国際公開日 平成13年12月13日 (2001. 12. 13)
 審査請求日 平成19年6月7日 (2007. 6. 7)
 審判番号 不服2012-7266 (P2012-7266/J1)
 審判請求日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)

(73) 特許権者 500058936
 ワトソン ファーマシューティカルズ、
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 928
 80, コロナ, ボニー サークル 3
 11
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行
 (74) 代理人 100092967
 弁理士 星野 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (R) - オキシブチニンおよび (R) - デスエチルオキシブチニンによる平滑筋機能亢進の処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ラセミ体オキシブチニンに関連する随伴性有害心臓副作用の負担を軽減する、頻繁な随意排尿を処置または防止するための経皮製剤であって、

対応する S - 鏡像体を含んでいない R (-) - 4 - エチルアミノ - 2 - ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートまたはその医薬として受容可能な塩または溶媒和物の治療的有效量を含み、

皮膚表面へ投与するために製剤化され、

医薬として受容可能な担体をさらに含む、上記製剤。

【請求項 2】

R (-) - 4 - エチルアミノ - 2 - ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートまたはその医薬として受容可能な塩または溶媒和物が経皮製剤中に 1 m g から 2 0 0 m g の量で存在する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

R (-) - 4 - エチルアミノ - 2 - ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートまたはその医薬として受容可能な塩または溶媒和物が経皮製剤中に 1 m g から 1 0 0 m g の量で存在する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 4】

R (-) - 4 - エチルアミノ - 2 - ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートまたはその医薬として受容可能な塩または溶媒和物が経皮製剤中に 0 . 5 m g から 2 5 m g

10

20

の量で存在する、請求項 1 に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

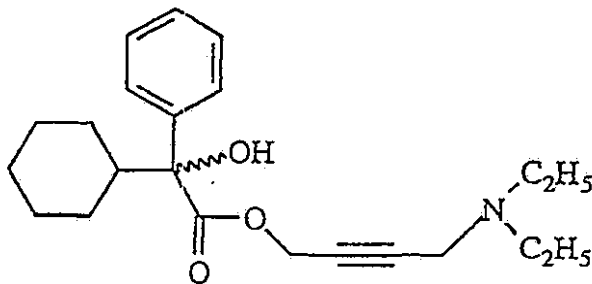
技術分野

本発明は光学的に活性な 4 - ジエチルアミノ - 2 - ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートの R (-) - 異性体および R (-) - 4 - エチルアミノ - 2 - ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートと称されるその光学的に活性な代謝物に関する。化合物 4 - ジエチルアミノ - 2 - ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートは一般名、オキシブチニン (O X Y) を持ち、尿失禁の管理に承認された薬であり、胃腸平滑筋機能亢進の処置にも有用である。

10

【0002】

【化 1】



20

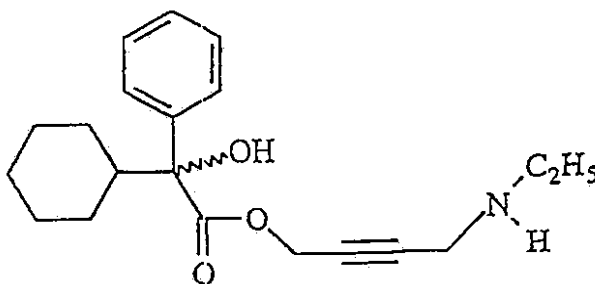
オキシブチニン (O X Y)

【0003】

化合物 4 - エチルアミノ - 2 - ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートはデスエチルオキシブチニン (D E O) と称されており、以下の化学構造を持っている：

【0004】

【化 2】



30

デスエチルオキシブチニン (D E O)

40

【0005】

背景技術

ラセミ体オキシブチニン (O X Y) は例えば、尿失禁のような平滑筋機能亢進の処置に治療的に使用されている。 O X Y は平滑筋上のアセチルコリンの受容体を阻害することにより鎮痙効果を働かせている。 O X Y はニコチン性受容体よりもムスカリン性アセチルコリン受容体に対して選択的であり、その結果、骨格神経筋接合部での遮断効果は観察されていない。

【0006】

50

不随意膀胱収縮により特徴付けられる状態を持つ患者において、OXYは膀胱容量を増加させ、排尿筋の不随意収縮の頻度を減少させ、および排尿する初期欲求を遅らせることを臨床研究が示してきた。それ故、OXYは失禁および頻繁な随意排尿両方の処置および防止に有用である。散瞳、口内乾燥および頻脈のようなOXYの抗ムスカリン性副作用は、治療的抗ムスカリン効果が考えられているので、この薬剤では避けることができない(Lish et al., 1965)。

【0007】

ラセミ体オキシブチニンは50% R(-) - オキシブチニンおよび50% S(+)-オキシブチニンから成っている。実際的にはOXYの抗コリン作用活性のすべてがR(-) - 異性体にあり、S(+)-異性体は薬剤の抗コリン作用活性をほんの少ししか持っていないことが示されている(Noronha-Blob et al., 1991およびSmith et al., 1998)。

OXYの一つの臨床的に重要な代謝物が、OXY投与後のヒトで同定されており、デスエチルオキシブチニン(DEO)と称されている。N-オキシド-オキシブチニンと称されている第二の代謝物は治療的に活性な化合物であるが、化学的に不安定である(Lindeke et al., 1981)。

発明の要約

オキシブチニンのS(+)-異性体がオキシブチニンの重大な心臓血管抑制活性を持っていることが予期せずにここに発見された。この望まれない副作用はラセミ体を与えられたすべての患者、特に、老齢の患者または以前に心臓血管を悪くした患者において重要である。オキシブチニンのR(-)-異性体は、全く予期されなかったことであるが、実験動物に投与された場合、S(+)-異性体よりもさらによく許容されることが発見された。さらに、オキシブチニンおよびデスエチルオキシブチニンのR(-)-異性体は、その対応するラセミ体およびその光学対掌体と比較した場合、より優れた治療効果を提供することが発見された。それ故、本発明の活性化合物はオキシブチニンのR(-)-異性体およびデスエチルオキシブチニンのR(-)-異性体である。

化学

ラセミ体オキシブチニンは4-ジエチルアミノ-2-ブチニル ____ -シクロヘキシル- ____ -ヒドロキシ-ベンゼンアセテートであり、4-ジエチルアミノ-2-ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートとしても知られており、ここでもOXYと称される。USAN Councilによりラセミ体オキシブチニンの塩酸塩に与えられた一般名はオキシブチニクロリドであり; Diltropan^Rの名前で販売されている。

【0008】

R(-)-オキシブチニンはR(-)-4-ジエチルアミノ-2-ブチニル ____ -シクロヘキシル- ____ -ヒドロキシ-ベンゼンアセテートであり、ここでもまたR-OXYと称される。この化合物およびその塩に対する一般名は知られていない。

【0009】

ラセミ体デスエチルオキシブチニンは4-エチルアミノ-2-ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートであり、オキシブチニンの既知の代謝産物である(Hughes K.M. et al., 1992)。この化合物はここでもまたDEOと称される。この化合物およびその塩に対する一般名は知られていない。

【0010】

R(-)-デスエチルオキシブチニンはR(-)-4-エチルアミノ-2-ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートであり、ここでもまたR-DEOと称される。この化合物およびその塩に対する一般名は知られていない。

【0011】

R-OXYを製造するための全過程には以下の工程が含まれる:

(a) ジクロロブチンからの4-ジエチルアミノ-2-ブチニル クロリドの製造

(b) 標準エステル化技術により、シクロヘキシルフェニルグリコール酸の単一のR-鏡像体と製造した4-ジエチルアミノ-2-ブチニル クロリドを反応させて4-ジエチ

10

20

30

40

50

ルアミノ - 2 - ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートの R - 鏡像体とする。

【 0 0 1 2 】

R - D E O を製造するための過程には以下の工程が含まれる：

(a) ジクロロブチンからの側鎖 4 - エチルアミノ - 2 - ブチニル クロリドの製造

(b) 標準エステル化技術により、シクロヘキシルフェニルグリコール酸の R - 鏡像体と選択された側鎖を反応させて R (-) - 4 - エチルアミノ - 2 - ブチニル シクロヘキシルフェニルグリコレートの R - 鏡像体を生成させる。

【 0 0 1 3 】

本発明の化合物を製造するための別の過程には、上記ハロゲン化側鎖の代わりにヒドロキシル化側鎖の製造が含まれる。

ラセミ体シクロヘキシルフェニルグリコール酸は S I P S Y C h e m C o r p . , 2 1 3 7 R o u t e 3 3 , S u i t e 2 , H a m i l t o n S q u a r e , N J 0 8 6 9 0 、 から市販品として入手可能である。

【 0 0 1 4 】

シクロヘキシルフェニルグリコール酸の R - 鏡像体はラセミ体シクロヘキシルフェニルグリコール酸の分割により、またはキラル合成により得ることができる。

【 0 0 1 5 】

R - O X Y および R - D E O はまた、キラル酸とのジアステレオマー塩の分別結晶のような通常の手段を使用する、ラセミ体材料からの分割によっても製造できる。当業者には知られている他の標準分割法としては、単純結晶化およびキラル基質上のクロマトグラフィーが含まれ（限定されるわけではない）、また使用可能である。

用量、剤形、医薬組成物

疾患の急性または慢性管理における、本発明の化合物の予防的または治療的用量の程度は、処置されるべき状態の重度および性質、および投与経路で異なるであろう。投与の用量および頻度もまた、個々の患者の年齢、体重および応答に従って変化するであろう。一般に、総一日量は、一回または分割量で（好適には分割量で）、ここに記載された状態に対する本発明の化合物について約 1 m g から約 1 0 0 m g の範囲である。患者の管理において、治療はより低い用量、おそらく約 0 . 5 m g から約 2 5 m g 、で開始すべきであり、患者の全体的応答に依存して、約 2 0 0 m g まで増加させてもよい。6 5 歳以上の患者および欠陥的腎または肝機能を持つ患者は低用量を受けること、およびそれらは個々の応答および血漿薬剤レベルに基づいて滴定されることがさらに推奨される。当業者には明らかとなるであろうが、これらの範囲外の用量を使用する必要があるかもしれない。さらに、臨床家または処置している医者は、個々の患者応答に関連してどのようにおよび何時、治療を中断、調節または終結させるかを知ることになることにも注目されたい。用語“治療的に有効な量”および“尿失禁を治療するために十分な量であるが副作用を起こすには不十分な量”とは、上記の投与量および投与頻度計画に包含されている。

【 0 0 1 6 】

本発明の化合物の有効投与量を患者に提供するため、任意の適した投与経路が用いられる。例えば、経口、舌下、直腸、非経口（皮下、筋肉内、静脈内）、眼内、経皮、エアロゾルおよび類似の形の投与を用いてもよい。剤形には錠剤、トローチ、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル、微小カプセル化系、スプレー、経皮送達系などが含まれる。

【 0 0 1 7 】

本発明の医薬組成物は、活性成分として本発明の化合物またはその医薬として受容可能な塩または溶媒和物を含んでおり、および医薬として受容可能な担体および任意に他の治療成分を含んでいてもよい。

【 0 0 1 8 】

用語“医薬として受容可能な塩または溶媒和物”または“その医薬として受容可能な塩または溶媒和物”とは、医薬として受容可能な無毒の酸から製造された塩または溶媒和物を指している。本発明の化合物の適した医薬として受容可能な酸付加塩には、酢酸、ベンゼンスルホン酸（ベシレート）、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンス

10

20

30

40

50

ルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パトテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸などが含まれる。塩酸塩が特に好適である。

【 0 0 1 9 】

本発明の組成物は懸濁剤、液剤、エレキシルまたは固形剤形を含んでいる。デンプン、糖および微小性セルロースのような担体、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが経口固形製剤（粉剤、カプセルおよび錠剤のような）の場合に適しており、経口固形製剤が経口液体製剤よりも好適である。

【 0 0 2 0 】

投与が容易なため、錠剤およびカプセルが経口単一剤形で利点を持っており、その場合、固形医薬担体が用いられる。必要ならば、錠剤は標準水性または非水技術により被覆されてもよい。

【 0 0 2 1 】

上に示した通常の剤形に加え、本発明の化合物は米国特許番号：3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；および4,008,719、およびPCT出願WO92/20377（これらの開示は本明細書において参照文献として組み入れられる）に記載されているような制御放出手段および送達装置によって投与されてもよい。

【 0 0 2 2 】

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、カプセル、カシェ剤または錠剤のような孤立性単一剤形として与えられ、各々が粉末または顆粒として、または溶液または水性液体、非水溶液、水中油乳濁液または油中水液体乳濁液中の懸濁液として、前もって決められた量の活性成分を含んでいる。そのような組成物は薬剤学の任意の方法により調製されるが、すべての方法は、活性成分と一つまたはそれ以上の必要な成分を構成する担体との会合をもたらす工程を含んでいる。一般に、組成物は、ラセミ体混合物で知られているように、活性成分と液体担体または細かく分割された固形担体またはその両方を均等におよび完全に混合し、続いて、もし必要であれば、生成物を所望の体裁に形づくることにより調製される。

【 0 0 2 3 】

例えば、錠剤は随意に一つまたはそれ以上の補助的成分と、圧縮または成形により調製される。圧縮錠剤は、適した機械で、粉末または顆粒のような自由流動形の活性成分を、随意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、表面活性剤または分散剤とともに、圧縮することにより調製される。成形された錠剤は、適した機械で、湿らせた粉末化合物と不活性液体希釈剤の混合物を成形することにより作製される。前記の技術はすべて薬学分野の当業者にはよく知られている。各々の錠剤は約0.5mgから約25mgの活性成分を含んでいるであろう。

実施例

実施例 1

経口単一剤形製剤

【 0 0 2 4 】

【表 1】

錠剤：

成分	錠剤当たり	10,000錠 のバッチ当たり	
R-OXYまたはR-DEO	5 mg	50 g	10
微結晶性セルロース	30 mg	300 g	
ラクトース	70 mg	700 g	
ステアリン酸カルシウム	2 mg	20 g	
FD&C 青色 # 1 レーキ	0.03 mg	300 mg	20

【0025】

本発明の選択された化合物を乳糖およびセルロースと、均質な混和物が形成されるまで混和した。レーキを加え、さらに混和した。最後に、ステアリン酸カルシウムを混和し、生じた混合物を、9 / 32 インチ (7 mm) 浅い凹面形パンチを使用して錠剤に圧縮した。他の強さの錠剤は、活性成分の賦形剤に対する、または錠剤の最終重量に対する規定量を変えることにより調製されるであろう。

【0026】

本発明の化合物の驚くべき有用性を以下の研究により確立した。

実施例 2

薬理学的研究

材料および方法

1. マウスにおける急性毒性

意識のあるアルビノマウスで実験が実施され、静脈内または経口で試験化合物を段階的に増加させた用量で投与した。

2. リガンド結合研究：ムスカリン性受容体

ヒト組換えムスカリン性受容体サブタイプを発現させるためにバキュロウイルスを感染させた SF9 細胞から調製された膜で実験を実施する。試験物および適切な放射性リガンドとのインキュベーションおよび洗浄後、結合された放射活性を市販のシンチレーションカクテルを使用して、液体シンチレーションカウンターで決定する。各々の受容体への特異的放射性リガンド結合は、全結合および過剰の非標識リガンド存在下で決定された非特異的結合間の差として定義される。IC₅₀ 値 (特異的結合の 50 % 阻害のために必要とされる濃度) は競合曲線の非線形回帰分析により決定する。これらのパラメーターは Sigma plotTM ソフトウェアを使用する曲線のあてはめにより得られる。

3. 心臓副作用研究

オスモルモット (450 - 600 g) を新しく調製したジアルレタン ナトリウムで麻酔する。頸静脈に試験薬剤の i.v 投与のためにカテーテルを付け、気管を暴露させてカニユーレ挿入する。真皮下電極を Lead II 心電図記録のために適当な場所に置き、Grass Polygraph 記録器でモニターし、50 mm / 秒の紙送り速度にセットする。動物は手術の完了後、30 分放置して安定化させ、3 回の EKG 記録を 10 分間隔

10

30

40

50

で行う。次に動物に、30分以上の静脈内注入により試験化合物の用量または賦形剤を与える。EKG記録をQT間隔および心拍数を決定するために使用する。心拍数の変動を補償するため、当業者には知られているようにQTc間隔をQT-およびRR-間隔から計算する。QTcの延長は、遅延整流カリウムチャネルの阻害により起こされた、持続性作用能の指標である。QTcの延長は、テロジリン、テルフェナジンおよびアステミゾール（現在市場から引き上げられている）のような薬剤によるトルサード・ド・ポワント心室細動の既知の原因である。

4. 抗ムスカリン性/抗痙攣性活性の機能的特徴付け

膀胱平滑筋または腸平滑筋組織の細片を、体重400-600gのオスHartleyモルモットの体から除去する。実験はKachur et al, 1988およびNoronha-Blob and Kachur, 1991、により記載されている方法と類似の方法を使用して実施される。膀胱組織からの細片（約10mm長および1.5mm幅）を体重400-600gのオスHartleyモルモットの膀胱本体から除去する。モルモット結腸の縦走平滑筋調製試料は本分野で知られているように調製される（Acta Physiol Scand 64:15-27, 1965）。組織を以下の組成の酸素化緩衝液に吊す、mMで：NaCl, 133; KCl, 4.7; CaCl_2 , 2.5; MgSO_4 , 0.6; NaH_2PO_4 , 1.3; NaHCO_3 , 16.3; およびグルコース7.7、または類似の組成物。これらを37.5に保つ。収縮を等尺性トランスデューサ（モデルFT-10）を用い、インキ書き込み多用途記録計上に記録する。

【0027】

各々の実験において、7つまでの膀胱細片または4つまでの腸平滑筋細片を単一の動物から除去し、組織チャンバーに吊し、実験を進行させる前に1時間それを浸す溶液で平衡化させる。

【0028】

各々の組織の生存度を評価するため、および基準系として働かせるため、媒質中で137.7mMのKCl濃度を得るようにNaClをKClで置き換えた組織媒質への暴露に応答する各々の組織細片の収縮を最初に記録する。これに続いて標準媒質に戻し、次に漸進的にカルバコールの濃度を増加させて暴露し、別にピーク応答が記録されるまで各々の濃度へ暴露する。次に、未処理の一つの細片および/または対照組織として働いた試験溶液に暴露された一つの細片を残し、残りの細片の各々を1時間、アンタゴニストの一つの濃度へ暴露する。最後に、増加させたカルバコール濃度への応答、続いて137.7mM

KClへの暴露の2回目を記録する。アンタゴニストがアゴニストに対するピーク応答を減少させるかどうかを決定するため、決定での第二のセットの間に各々の細片により発生されたピーク応力を、第一の濃度-効果決定間に発生されたピーク応力のパーセントとして表現する。次に、各々のアンタゴニストに対し、得られたデータは標準統計方法論を使用して分析する。

均等物

当業者は、ルーチンの実験法のみを使用し、ここに記載された本発明の特定の態様に対する多くの均等物を認識する、または確認できるであろう。そのような均等物には、多くの医薬として受容可能な塩または溶媒和形、例えば、硫酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩化水素物、メタンスルホン酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、クロロテオフィリンまたは適切な場合、その水和物形の一つまたは他のものが含まれる、Merck Index 第11版（1989）、項目9089、209、3927、4628、8223、5053、5836、8142、2347、7765、1840、9720、7461、1317、4159および963およびそれに引用されている文献、およびAm. Rev. Resp. Dis. 1988, 137: (4; 2/2) 32、を参照されたい。そのような均等物はまた、本発明の少なくとも一つの化合物と、本文書に述べられている哺乳類における疾患と戦うために使用される任意の他の薬剤との共投与も含んでいる。そのような均等物はまた、本発明の少なくとも一つの化合物と、尿失禁または腸機能亢進のための医薬と組み合わせて使用されるであろう任意の他の化合物または薬剤との共投与も含

んでいる。医薬分野の当業者はまた、ここに示された用量より高いまたは低い用量が好適であるかもしれないこと、および投与がここに示唆したよりも高いまたは低い頻度で与えられるかもしれないことも理解するであろう。

【 0 0 2 9 】

当業者は平滑筋機能亢進が平滑筋の種々の型、即ち、膀胱、胃腸管、腎臓および胆嚢の平滑筋で発現されるかもしれないことも理解するであろう。

当業者は腸機能亢進障害が過敏性腸症候群（ I B S ）を含むこと、膀胱機能亢進障害が切迫尿失禁を含むこと、および腎臓および胆嚢および胆道の機能亢進が腎および胆石痛を起こしているものを含むことを理解するであろう。

【 0 0 3 0 】

薬理学の当業者は、ある種の薬理学的特性（種々の受容体型に対する抗ムスカリン性活性、カルシウムアンタゴニスト性活性、平滑筋の種々の型に対する鎮痙薬活性など）を持っている本発明の化合物はここに掲げた適用以外の適用に有用であろうこと理解するであろう。そのような適用はここに記載した本発明の特定の態様に対する均等物である。

【 0 0 3 1 】

すべての均等物は本発明に含まれていることが意図されている。

フロントページの続き

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(74)代理人 100173635

弁理士 吉田 樹里

(72)発明者 アバーク, エイ・ケイ・ガンナー

アメリカ合衆国フロリダ州 3 4 2 4 2, サラソタ, コンテント・ストリート 9 0 2

合議体

審判長 村上 騎見高

審判官 前田 佳与子

審判官 安藤 倫世

(56)参考文献 特表平 1 1 - 5 1 1 7 3 0 (J P , A)

特表平 9 - 5 0 5 2 7 9 (J P , A)

J Pharmacol Exp Ther, 1988, Vol. 247, No. 3, pages 867-872

Arzneim Forsch, 1998, Vol. 48, No. 10, pages 1012-1018

J Pharmacol Exp Ther, 1991, Vol. 256, No. 2, pages 562-567

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-31/327

A61K9/70