

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5502494号
(P5502494)

(45) 発行日 平成26年5月28日 (2014. 5. 28)

(24) 登録日 平成26年3月20日 (2014. 3. 20)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/44	(2006. 01)	A 6 1 K	31/44
A 6 1 K	9/08	(2006. 01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/12	(2006. 01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	9/50	(2006. 01)	A 6 1 K	9/50
A 6 1 K	9/06	(2006. 01)	A 6 1 K	9/06

請求項の数 5 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-546447 (P2009-546447)
(86) (22) 出願日	平成20年1月22日 (2008. 1. 22)
(65) 公表番号	特表2010-516684 (P2010-516684A)
(43) 公表日	平成22年5月20日 (2010. 5. 20)
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/000802
(87) 国際公開番号	W02008/091588
(87) 国際公開日	平成20年7月31日 (2008. 7. 31)
審査請求日	平成23年1月11日 (2011. 1. 11)
(31) 優先権主張番号	60/886, 012
(32) 優先日	平成19年1月22日 (2007. 1. 22)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/895, 805
(32) 優先日	平成19年3月20日 (2007. 3. 20)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	508241196 ターガセプト・インコーポレイテッド アメリカ合衆国ノースカロライナ州271 01-4165, ウィンストン-セイラム ・スイート300, イーストファーストス トリート200
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(72) 発明者	シャロン・レイ・レッチワース アメリカ合衆国ノースカロライナ州272 84, カーナズヴィル, ベントクリーク トレイル475

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メタニコチンアナログの鼻腔内、パッカル、または舌下投与

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

鼻腔内投与のための薬学的に受容可能な担体と一緒に (2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - イソプロボキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン、またはその薬学的に受容可能な塩の組成物であって、同一の用量での経口組成物と比較してより高い脳吸収濃度 (ng / g) を与えることを特徴とする前記組成物。

【請求項 2】

化合物が、(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - [3 - (5 - イソプロボキシピリジン) イル] - 4 - ペンテン - 2 - アミンのヒドロキシ安息香酸塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

吸収促進剤をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

1 つまたはそれ以上の添加剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、除痛剤、乳化剤、粘膜付着剤、可溶化剤、懸濁化剤、粘度調整剤、イオン等張化剤、緩衝剤、担体、界面活性剤、矯味矯臭剤、またはそれらの混合物をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

組成物が、液体、液体スプレー、マイクロスフェア、半固体、ゲル、または粉末である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

様々なメタニコチンアナログは、主に経口投与で様々な障害の治療に使用することが提案されてきた。例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4および特許文献5（これらの内容は、このようなアナログに関して参照により本明細書に加入される）を参照のこと。しかし、これらの化合物のいくつかは、インビボで比較的早い分解を受け、これが腸壁および肝臓での初回通過代謝に関与する経路を介して作用部位にこれらを投与することを困難にしている。迅速な初回通過代謝を有さないメタニコチンアナログでさえ、特に、それらが治療レベルまたは活性開始の改善を提供する場合、経口経路以外の投与経路は、有利な利点をもたらし得る。

10

【0002】

経口に代わる投与経路は、以下のそれぞれで議論されている：非特許文献1；非特許文献2；非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5；特許文献6；非特許文献6；および非特許文献7（これらの各々は背景に関して本明細書中に加入される）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】U.S. Patent No. 5,616,716

【特許文献2】U.S. Patent No. 5,861,423

20

【特許文献3】U.S. Patent No. 6,232,316

【特許文献4】U.S. Patent No. 6,958,399

【特許文献5】U.S. Patent No. 7,045,538

【特許文献6】Patent Application US 2006 008465
6 A1

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Graff and Pollack, Journal of Pharmaceutical Sciences, volume 94(2005), #6, page 1187

30

【非特許文献2】American Academy of Pediatrics Committee on Drugs, Pediatrics, volume 100, #1(July, 1997), page 143

【非特許文献3】Shojaei, Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science, volume 1, #1, page 15(1998)

【非特許文献4】Johnson and Quay, Expert Opinion on Drug Delivery, volume 2, #2, page 281(2005)

【非特許文献5】Sheckler et al., Drug Delivery Technology, volume 6, #5, page 56(2006)

40

【非特許文献6】Leonard et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, volume 94, #8, page 1736(2005)

【非特許文献7】Smith et al., Neuropsychopharmacology, volume 31, page 637(2006)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、特定のメタニコチンアナログを投与するための新規な組成物および方法を提

50

供する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、鼻腔内、パッカル、または舌下投与のための、薬学的に受容可能な担体と一緒に、E - メタニコチン、(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン)イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン、(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - イソプロポキシピリジン)イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン、またはその薬学的に受容可能な塩の組成物を含む。

【0007】

1つの実施形態において、組成物は、E - メタニコチンまたはその薬学的に受容可能な塩を含む。別の実施形態において、組成物は、(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン)イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミンまたはその薬学的に受容可能な塩を含む。別の実施形態において、組成物は、(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - イソプロポキシピリジン)イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミンまたはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【0008】

1つの実施形態において、本発明の組成物は、吸収促進剤をさらに含む。1つの実施形態において、本発明の組成物は、1つまたはそれ以上の添加剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、除痛剤 (desensitizing agent)、乳化剤、粘膜付着剤 (mucosal adhesive)、可溶化剤、懸濁化剤、粘度調整剤、イオン等張化剤 (ionic tonicity agent)、緩衝剤、担体、界面活性剤、矯味矯臭剤、またはそれらの混合物をさらに含む。

【0009】

1つの実施形態において、本発明の組成物は、液体、液体スプレー、マイクロスフェア、半固体、ゲル、または粉末である。

【0010】

1つの実施形態において、本発明の組成物は、体温により口腔内で崩壊し、場合により口腔の体組織に付着し得る、パッカルまたは舌下投与のための固体投与形態である。さらなる実施形態において、本発明の組成物は、1つまたはそれ以上の添加剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、除痛剤、乳化剤、粘膜付着剤、可溶化剤、懸濁化剤、粘度調整剤、イオン等張化剤、緩衝剤、担体、界面活性剤、矯味矯臭剤、またはそれらの混合物をさらに含む。さらなる実施形態において、組成物は、錠剤、丸剤、生体接着パッチ剤、スポンジ剤、フィルム剤、トローチ剤、ハードキャンディー剤、ウエハー剤、スフェア剤、ロリポップ剤 (lollipop)、ディスク形構造剤、またはスプレー剤として製剤化される。

【0011】

ニューロンのニコチン性アセチルコリン特異的受容体部位に結合する本発明のもののような化合物は、コリン作動性機能を調節するのに有用である。従って、本発明の化合物は、種々の状態または障害を治療するのに有用であり、種々の状態または障害としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症、およびクローン病を含む）、過敏性腸症候群、痙攣性ジストニア、疼痛（急性疼痛、慢性疼痛、神経性疼痛、神経因性疼痛、女性特有の疼痛、術後疼痛、炎症性疼痛、またはがん性疼痛を含む）、セリアックスブルー、回腸囊炎、血管収縮、不安（全般性不安障害、パニック障害を含む）、うつ病、双極性障害、自閉症、ピック病、クロイツフェルトヤコブ病、多発性硬化症、躁病、睡眠障害、ジェットラグ、筋萎縮性側索硬化症（「ALS」）、認知機能障害、高血圧、過食症、食欲不振、肥満、心不整脈、胃酸分泌過多、潰瘍、褐色細胞腫、進行性核上性麻痺、薬物依存症および嗜癖 (chemical dependencies and addictions)（ニコチンもしくは他のタバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸系催眠薬、オピオイド、またはコカインに対する依存症または嗜癖を含む）、頭痛、片頭痛、卒中、外傷性脳損傷、強迫性障害（

10

20

30

40

50

「OCD」)、精神病、ハンチントン舞蹈病、遅発性ジスキネジー、運動過剰(hyperkinesias)、失読症、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、または統合失調症における認知障害、多発脳梗塞性認知症、加齢関連認知低下、発作、てんかん(小発作欠神てんかんを含む)、加齢関連性記憶障害、軽度認識障害、初老期認知症、早期発症型アルツハイマー病、老年性認知症、アルツハイマー型認知症、レヴィー小体認知症、HIV-認知症、血管性認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、エイズ認知症複合、注意力欠如障害、注意欠陥多動障害、怒りの暴発(rage outbursts)、およびトゥーレット症候群。

【0012】

疼痛に関して、本発明は、有効量の本発明の組成物をその必要がある対象(subject)に投与することを通して疼痛を緩和する方法を含む。1つの実施形態において、疼痛の型は、急性疼痛、慢性疼痛、神経性疼痛、神経因性疼痛、女性特有の疼痛、術後疼痛、炎症性疼痛、またはがん性疼痛である。

【0013】

中枢神経系(「CNS」)障害に関して、本発明は、有効量の本発明の組成物をその必要がある対象に投与することを通して中枢神経系障害を治療する方法を含む。1つの実施形態において、中枢神経系障害は、正常な神経伝達物質放出の変化に関連する。1つの実施形態において、中枢神経系障害は、失読症、パーキンソニズム、パーキンソン病、ピック病、ハンチントン舞蹈病、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、進行性核上性麻痺、クロイツフェルトヤコブ病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、てんかん、躁病、不安、うつ病、パニック障害、双極性障害、全般性不安障害、強迫性障害、怒りの暴発、トゥーレット症候群、自閉症、加齢関連性記憶障害、軽度認識障害、初老期認知症、早期発症型アルツハイマー病、老年性認知症、アルツハイマー型認知症、レヴィー小体認知症、HIV-認知症、血管性認知症、アルツハイマー病、エイズ認知症複合、注意力欠如障害、注意欠陥多動障害、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、または統合失調症の認知障害である。

【0014】

1つの実施形態において、本発明は、1つまたはそれ以上のアルツハイマー型の軽度～中等度の認知症、注意力欠如障害、注意欠陥多動障害、軽度認識障害、加齢関連性記憶障害、統合失調症、および統合失調症の認知障害の治療または予防に使用するための、鼻腔内、バツカル、または舌下投与のための薬学的に受容可能な担体と共に(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-イソプロポキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミンまたはその塩(塩としてはヒドロキシ安息香酸塩が挙げられるがこれに限定されない)を含む。1つの実施形態において、本発明は、1つまたはそれ以上のアルツハイマー型の軽度～中等度の認知症、注意力欠如障害、注意欠陥多動障害、軽度認識障害、加齢関連性記憶障害、統合失調症、および統合失調症の認知障害の治療または予防に使用する薬剤の製造における、鼻腔内、バツカル、または舌下投与のための薬学的に受容可能な担体と一緒に(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-イソプロポキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミンまたはその塩(塩としてはヒドロキシ安息香酸塩が挙げられるがこれに限定されない)の使用を含む。

【0015】

1つの実施形態において、本発明は、1つまたはそれ以上のアルツハイマー型の軽度～中等度の認知症、注意力欠如障害、注意欠陥多動障害、軽度認識障害、加齢関連性記憶障害、統合失調症、および統合失調症の認知障害の治療または予防に使用するための、鼻腔内、バツカル、または舌下投与のための薬学的に受

10

20

30

40

50

容可能な担体と共に (2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミンまたはその塩の使用を含む。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】培養ヒト気道上皮を越える化合物Bの透過性の結果を示す(平均±STD、N=3)。化合物B単独での透過と比較して、MAO阻害剤パルギリン(Pargyline)の存在下での化合物Bの透過性は有意に増大し、表わされた*は、両側t-検定(two-tailed t-test)で $p < 0.05$ を示す。

【図2】培養ヒト気道上皮を越えるMAO基質フェニルエチルアミン(PEA)の透過性の結果を示す(平均±STD、N=3)。PEA単独での透過と比較して、MAO阻害剤パルギリンの存在下でのPEAの透過性は有意に増大し、表わされた*は、両側t-検定で $p < 0.05$ を示す。

【図3】培養ヒト気道上皮を越える化合物Aの透過性の結果を示す(平均±STD、N=3)。図で示されるように、CYP2D6阻害剤キニジンの非存在または存在下で適用される場合、化合物Aの透過性の間に有意な差は存在しない。

【図4】培養ヒト気道上皮を越えるCYP2D6基質ブフラロールの透過性の結果を示す(平均±STD、N=3)。図で示されるように、CYP2D6阻害剤キニジンの非存在または存在下で適用される場合、ブフラロールの透過性の間に有意な差は存在しない。

【図5】化合物Bの脳透過性を示す(平均±STD、N=3)。図で示されるように、化合物B単独での脳濃度と比較して、MAO阻害剤パルギリンの存在下での化合物Bの脳透過性は、有意に増加し、*は、両側t-検定で $p < 0.05$ を示す。

【図6】化合物Aの脳透過性を示す(平均±STD、N=3)。図で示されるように、CYP2D6阻害剤キニジンの非存在または存在下でかん流した場合、化合物Aの脳透過性の間に有意な差は存在しない。

【図7】化合物Cの平均脳濃度(ng/g)を示す。図で示されるように、投与の10分後、5mg/kgの用量での脳レベルは、経口投与よりも鼻腔内投与の方が高かった。

【図8】化合物Cの平均血漿濃度(ng/mL)を示す。図で示されるように、投与の10分後、5mg/kgの用量での血漿レベルは、経口投与よりも鼻腔内投与の方が高かった。

【図9】化合物Cの平均脳/血漿比[(ng/g)/(ng/mL)]を示す。本明細書でさらに詳細に説明するように、図示された低い値は、血液脳関門の完全性(integrity)がこの研究の関連部分全体にわたって維持されていたことを実証する。

【0017】

E - メタニコチンおよびその塩は、肝臓での初回通過の間に代謝されるために、経口投与した場合、相対的に乏しいバイオアベイラビリティしか有さない。(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミンおよび(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - イソプロポキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミンならびにそれらのそれぞれの塩は、経口投与した場合、受容可能なバイオアベイラビリティを有するが、鼻腔内、バッカル、または舌下投与は、経口投与をより優れた他の利点を与える。

【0018】

以下の本明細書で詳細に説明するように、本発明のいくつかの方法には、コリン作動性機能の調節を通して影響を受ける疾患または障害を治療または予防することが含まれる。例として、中枢神経系障害としては、ニコチン様コリン作動性神経伝達の機能障害により特徴付けられる障害(ドーパミン放出のような神経伝達物質放出の神経変調が関与する障害を含む)が挙げられる。中枢神経系(CNS)障害は、正常な神経伝達物質放出の変化により特徴付けられ得る。本発明の他の方法には、一定の他の状態を治療すること(疼痛の緩和および炎症の治療または予防が挙げられるが、これらに限定されない)が含まれる。本発明の各々の方法には、障害を治療または予防する(疼痛または炎症の緩和または排除が挙げられるが、これらに限定されない)ために、鼻腔内、バッカルまたは舌下経路を

10

20

30

40

50

経て、有効量の本発明の組成物を対象に投与することが含まれる。

【0019】

鼻腔内、バッカル、または舌下投与のための組成物は、有効量の1つまたはそれ以上のメタニコチンアナログまたはその薬学的に受容可能な塩を、1つまたはそれ以上の薬学的に受容可能な担体または添加剤と共に含有する。組成物は、活性化合物の粉末、分散液または溶液の形態であり得る。組成物は、場合により、透過促進剤、生体接着ポリマー、および活性成分の瞬間放出または調節放出（例えば、徐放）を与えるための手段のような成分を含有し得る。組成物はまた、1種またはそれ以上の薬学的に受容可能な矯味矯臭剤または他の味マスキング剤を含有し得る。

【0020】

薬剤組成物は、対象の関連あるニコチン性受容体部位と相互作用するために有効量の化合物E - メタニコチン、(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - イソプロボキシピリジン)イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン、または(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン)イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン、またはその組み合わせを含む。本発明の薬剤組成物に含まれる化合物が有効量で用いられる場合に以下の可能性を有するので、このような障害に罹患し、このような障害の臨床症状を示す個体に対して、本発明の薬剤組成物は治療上の利点をもたらす：(i)ニコチン性の薬理を示し、そして関連するニコチン性受容体部位に影響を与える（ニコチン性受容体を活性化する薬理学的なアゴニストとして作用することが挙げられるが、これに限定されない）；および(ii)神経伝達物質の分泌を引き出し、従って疾患に関連する症状を予防および抑制する。さらに、本化合物は、以下の可能性を有することが期待される：(i)患者の脳のニコチン様コリン作動性受容体の数を増加させること；および(ii)好ましいプロファイルを示しながら、すなわち血圧および心拍数の有意な増加、胃腸管に対する有意な負の作用、または骨格筋に対する有意な作用を引き起こさずに、神経保護効果を示すこと。

【0021】

用語「鼻腔内送達(intranasal delivery)」または「鼻腔内送達(nasal delivery)」とは、本明細書中で使用される場合、鼻を通して、および鼻内で薬物吸収するための方法を意味する。用語「バッカル送達」とは、本明細書中で使用される場合、頬側(buccal)(頬の内部、組織を含む)を通して吸収させるために薬物を存在させる方法を意味する。用語「舌下送達」とは、舌下への活性剤の送達を意味する。まとめて、これらは経粘膜送達法である。

【0022】

薬物は、鼻腔内および口腔内の粘膜面のような粘膜面を介して吸収され得る。皮膚を越える吸収の主な障壁である表皮の角質層を欠いているので、粘膜面を介する薬物送達は効率的であり得る。粘膜面はまた、典型的に血液供給が豊富であり、これは初回通過肝代謝による著しい分解を回避し、さらに全身的に薬物を迅速に輸送し得る。

【0023】

嗅粘膜上に噴霧された薬物を吸収するための3つの経路が存在し、これらとしては、嗅覚ニューロンによる、支持細胞および周辺毛細血管床(surrounding capillary bed)による、ならびに脳脊髄液内へのものが挙げられる。鼻粘膜を介する薬物の吸収は、迅速になりがちである。

【0024】

鼻腔内投与のように、口腔経粘膜吸収は、粘膜への豊富な血液供給および表皮の角質層を欠くために、一般に迅速である。このような薬物輸送は、典型的に、血液濃度の迅速な上昇をもたらし、そして同様に、腸肝循環、ならびに胃酸によるまたは腸壁および肝の代謝の部分的な初回通過効果によるおよび即時分解を回避する。

【0025】

薬物は、典型的に、有意な薬物吸収が生じるように口腔粘膜面に長期にわたって暴露される必要がある。薬物送達に影響する因子としては、味(これは、接触時間に影響し得る

10

20

30

40

50

）および薬物のイオン化が挙げられる。薬物吸収は、一般に、舌および歯肉よりも頬側（buccal）粘膜または口腔粘膜からの方が大きい。バツカル薬物送達に関連する1つの制約は低フラックスであり、これはしばしば、低い薬物バイオアベイラビリティをもたらす。低フラックスは、当該分野で知られているように頬側浸透促進剤を使用することによりいくらか補われて、粘膜を通しての薬物のフラックスを増大させ得る。

【0026】

鼻腔内またはバツカル経路のいずれかにおいて、薬物吸収が、遅延または持続する場合があります。または取り込みが静脈内ボラス投与される場合とほとんど同様に迅速になる場合があります。豊富な血液供給の高い透過性のために、舌下経路は作用の迅速な発現をもたらし得る。

10

【0027】

E - メタニコチン（これは関連する受容体に対する適切な親和性および選択性を示し、そしてその受容体で活性を示す）の送達において、鼻腔内、バツカル、および舌下経路は、有効であり得るが、これは、インピボでの他の方法では、例えば経口で送達される場合、肝臓の初回通過代謝により、あまりに迅速に代謝される。これらの経路はまた、（2S） - （4E） - N - メチル - 5 - （3 - （5 - メトキシピリジン）イル） - 4 - ペンテン - 2 - アミンおよび（2S） - （4E） - N - メチル - 5 - （3 - （5 - イソプロポキシピリジン）イル） - 4 - ペンテン - 2 - アミン（これらの化合物は、すぐに代謝されない）を送達するためにも有効である。

【0028】

20

鼻腔内、バツカル、および舌下経路はまた、比較的早い吸収および治療効果の発現をもたらし得る点から、経口経路よりもより有効であり得る。さらに、鼻腔内、バツカル、および舌下経路は、錠剤、カプセル剤、または他の経口固形剤の嚥下困難な患者、または腸吸収に障害がある疾患を有する患者の治療に使用するのが好ましい可能性がある。従って、E - メタニコチン、（2S） - （4E） - N - メチル - 5 - （3 - （5 - メトキシピリジン）イル） - 4 - ペンテン - 2 - アミン、（2S） - （4E） - N - メチル - 5 - （3 - （5 - イソプロポキシピリジン）イル） - 4 - ペンテン - 2 - アミン、またはその薬学的に受容可能な塩（本明細書中まとめて「活性成分」と呼ばれる）の鼻腔内、バツカル、または舌下投与には多くの利点がある。

【0029】

30

語句「活性成分」とは、化合物E - メタニコチン、（2S） - （4E） - N - メチル - 5 - （3 - （5 - イソプロポキシピリジン）イル） - 4 - ペンテン - 2 - アミン、または（2S） - （4E） - N - メチル - 5 - （3 - （5 - メトキシピリジン）イル） - 4 - ペンテン - 2 - アミンを意味する。本明細書中で使用される場合、「活性成分」には、化合物のプロドラッグが含まれる。本明細書中で使用される場合、「活性成分」には、化合物またはプロドラッグの薬学的に受容可能な塩、水和物、または溶媒和物が含まれる。

【0030】

用語「薬学的に受容可能な塩」の範囲内に包含される塩は、本発明の化合物の非毒性塩をいう。本発明の化合物の塩としては、酸付加塩が挙げられ得るが、これに限定されるべきではない。典型的な塩としては、酢酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、エデトカルシウム酸塩（calcium edetate）、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩（esylate）、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩（glycollylarsanilate）、ヘキシルレゾルシン酸塩（hexylresorcinate）、ヒドラバミン塩（hydrabamine）、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩（hydroxynaphthoate）、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、塩酸リジン塩（lysine hydrochloride）、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸一カリウム塩、粘膜酸塩（mucate

40

50

)(ガラクトアル酸塩(galactarate))/ヘミムチン酸塩(hemimucate)(ヘミガラクトアル酸塩(hemigalactarate))、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン酸、オロト酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボナン酸塩(embonate))、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトツロン酸塩(polygalacturonate)、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド(triethiodide)、トリメチルアンモニウム塩、および吉草酸塩が挙げられる。本発明の1つの実施形態には、酒石酸、ヒドロキシ安息香酸、リン酸、エジシル酸(edisyllic acid)、クエン酸、オロト酸、マンデル酸、硫酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸、アスパラギン酸、およびリジン塩酸との酸付加により形成される薬学的に受容可能な塩を含む。薬学的に受容可能でない他の塩は、本発明の化合物の製造に有用であり得、そしてそれらは本発明のさらなる側面を形成するとされるべきである。非限定的な例として、本発明の活性成分には、(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-イソプロボキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミンのヒドロキシ安息香酸塩が含まれる。

10

【0031】

本明細書中で使用される場合、用語「溶媒和物」とは、溶質により形成された可変化学量論の複合体、すなわち本発明においては本明細書に記載される式の化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグと、溶媒との複合体をいう。本発明の目的のためのこのような溶媒は、溶質の生物活性を阻害すべきでない。適切な溶媒の非限定的な例としては、水、メタノール、エタノール、および酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、使用される溶媒は薬学的に受容可能な溶媒である。適切な薬学的に受容可能な溶媒の非限定的な例としては、水、エタノール、および酢酸が挙げられる。最も好ましくは、使用される溶媒は水である。

20

【0032】

本明細書中で使用される場合、プロドラッグとしては、本明細書中に記載される化合物の生加水分解性(biohydrolyzable)エステルまたは生加水分解性アミドが挙げられる。

【0033】

語句「他の成分」とは、1つまたはそれ以上の活性成分と共に製剤化される任意の添加剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、除痛剤(desensitizing agents)、乳化剤、粘膜付着剤、可溶化剤、懸濁化剤、粘度調整剤、イオン等張化剤、緩衝剤、担体、界面活性剤、矯味矯臭剤、およびそれらの混合物を意味する。

30

【0034】

語句「適切な期間(appropriate period of time)」または「適する期間(suitable period of time)」とは、所望の効果または結果を達成するのに必要な期間を意味する。例えば、混合物は、ブレンドされる混合物の所定の適用または使用のための受容可能な範囲内の、用量効力分布(potency distribution)に達するまで、ブレンドし得る。

【0035】

語句「単位用量」、「単位投与量」、または「単位投与形態」とは、所望の治療効果を生じさせるために計算された、所定量の活性成分を含有する物理的に別々の単位を意味する。投与形態は、バツカル、舌下、または鼻腔内投与のための任意の適する形態であり得、この形態は当業者に周知である。

40

【0036】

本明細書で使用される場合、語句「有効量」とは、中枢神経系障害を治療または予防するか、または個体における中毒、炎症、または疼痛を治療または予防するための当該技術分野で公知である考慮により決定される量を意味する。この語句には、例えば改善(より迅速な回復、症状の改善、症状の除去、合併症の減少、または適切で、医術の当業者に公知である他の測定結果を含むがこれらに限定されない)を示すことを通じてなど、治療さ

50

れる個体における測定可能な軽減を与えることが含まれる。

【 0 0 3 7 】

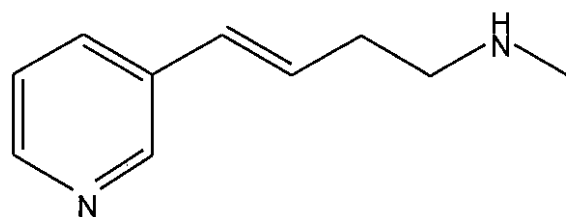
本明細書中に記載される任意の実施形態において、投与形態の活性ブレンドには、一般に、1つまたはそれ以上の他の成分が含まれ、そしてこれは活性成分が適用されている目的に依存する。一般に、鼻腔内、バツカルおよび舌下製剤は、添加剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、除痛剤、乳化剤、粘膜付着剤、可溶化剤、懸濁化剤、粘度調整剤、イオン等張化剤、緩衝剤、担体、矯味矯臭剤およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない他の成分で作られている。

【 0 0 3 8 】

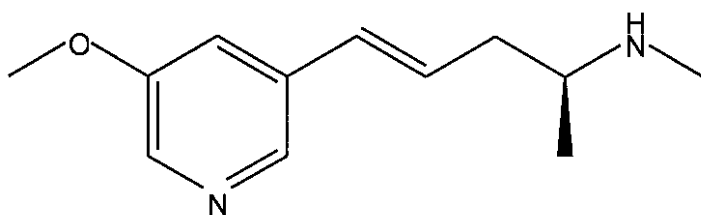
I . メタニコチン化合物

本発明の主題である化合物としては、以下が挙げられる：(E) - メタニコチン、(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - イソプロポキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン、および(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン、またはその薬学的に受容可能な塩。これらの化合物の遊離塩基の式は、以下に示される：

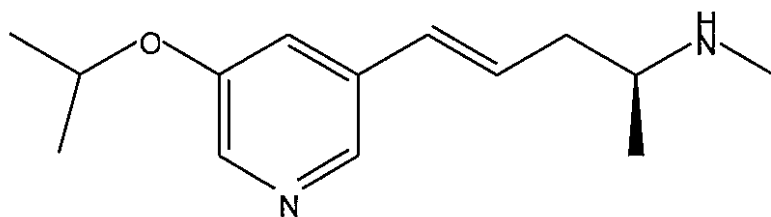
【 化 1 】



(E)-メタニコチン



(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン



(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - イソプロポキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン

【 0 0 3 9 】

II . 化合物の製造

(E) - メタニコチンの合成は、Ruecroft and Woodsによる米国特許第5,663,356号(このような合成に関して参照により本明細書に加入される)

に記載されている。米国特許第6,743,812号およびPCT WO2006/053039(各々、このような合成に関して参照により本明細書に加入される)に例示されているように、(E)-メタニコチンの塩の合成は、適切な溶媒中、(E)-メタニコチンを種々の無機酸および有機酸と混合することにより達成し得る。

【0040】

(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-メトキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミンおよび(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-イソプロポキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミンの合成は、例えば米国特許第7,045,538号および同第6,958,399号(各々、このような合成に関して参照により本明細書に加入される)に記載されている手順を使用して行なうことができる。米国特許第6,432,954号、同第7,045,538号およびPCT WO/053039(各々、このような合成に関して参照により本明細書に加入される)に例示されているように、(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-メトキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミンおよび(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-イソプロポキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミンの塩の合成は、適切な溶媒中、(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-メトキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミンまたは(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-イソプロポキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミンを種々の無機酸および有機酸と混合することにより達成し得る。(E)-メタニコチン、(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-イソプロポキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミン、および(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-メトキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミンのヘミガラクトール酸塩は、米国特許第7,045,538号および同第6,958,399号(各々、このような合成に関して参照により本明細書に加入される)に示されている技術を使用して製造し得る。

【0041】

III. 鼻腔内組成物

錠剤またはカプセル剤のような経口投与形態と比較して、鼻腔内送達は、迅速な吸収、治療効果の早期発現および腸壁または肝臓の初回通過代謝の回避を提供する。錠剤、カプセル剤または他の固形剤の嚥下困難な患者または腸疾患を有する患者にとって、鼻腔内送達経路は好ましい可能性がある。

【0042】

鼻腔内投与のための組成物には、(E)-メタニコチン、(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-イソプロポキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミン、または(2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-メトキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミン、またはその薬学的に受容可能な塩が含まれ、また場合により、他の成分が含まれていてもよく、他の成分としては、担体および添加剤、例えば鼻腔内投与後、活性成分の鼻腔内吸収を促進する吸収促進剤が挙げられるが、これらに限定されない。他の任意の添加剤としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、除痛剤、乳化剤、粘膜付着剤、可溶化剤、懸濁化剤、粘度調整剤、イオン等張化剤、緩衝剤、担体、矯味矯臭剤およびそれらの混合物が挙げられる。

【0043】

1つの実施形態において、活性成分の粒子サイズは、約60ミクロン以下であり、これは該粒子と他の成分との任意のブレンドの均一性の確保、または液体ビヒクル中の十分な分散の提供を補助し得る。

【0044】

吸収される薬物の量は、多くの因子に依存する。これらの因子としては、薬物濃度、薬物送達ビヒクル、粘膜接触時間、粘膜組織の静脈ドレナージ、薬物が吸収部位のpHでイオン化される程度、薬物分子の大きさ、およびその相対的な脂溶性が挙げられる。当業者は、これらの因子を考慮して、活性剤の適切な量を送達する適切な鼻腔内組成物を容易に調製し得る。

【 0 0 4 5 】

I V . 吸収促進剤

鼻、頬側または舌下の粘膜のような正常な粘膜面を越える活性成分の輸送は、米国特許第 5 , 6 2 9 , 0 1 1 号、同第 5 , 0 2 3 , 2 5 2 号、同第 6 , 2 0 0 , 5 9 1 号、同第 6 , 3 6 9 , 0 5 8 号、同第 6 , 3 8 0 , 1 7 5、および国際公開番号 WO 0 1 / 6 0 3 2 5 (これらの全ては、吸収促進剤に関して参照により本明細書に加入される)に開示されているように、場合により吸収促進剤と混合することにより増強され得る。これらの吸収促進剤の例としては、カチオン性ポリマー、界面活性剤、キレート化剤、粘液溶解剤、シクロデキストリン、高分子ヒドロゲル、それらの組み合わせ、および当業者に公知の任意の他の類似する吸収促進剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 4 6 】

典型的な吸収促進添加剤としては、ホスファチジルグリセロールまたはホスファチジルコリンのようなリン脂質、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジルセリン、またはリゾホスファチジン酸のようなリゾホスファチジル誘導体、グリセリンまたはプロピレングリコールのような多価アルコール、グリセリドのようなそれらの脂肪酸エステル、アミノ酸、およびそれらのエステル、ならびにシクロデキストリン類が挙げられる。ゲル化添加剤または粘性増強添加剤 (v i s c o s i t y - i n c r e a s i n g e x c i p i e n t) もまた使用できる。

20

【 0 0 4 7 】

V . 粘膜付着 / 生体接着ポリマー

正常な粘膜面を越える活性成分の輸送はまた、製剤が粘膜面に付着する時間を増加させることにより増強し得る。例えば、ヒドロゲルを形成する粘膜付着 / 生体接着ポリマーは、粘膜付着および制御された薬物放出特性を示し、そして本明細書に記載される鼻腔内、バッカルおよび舌下組成物に含め得る。このような製剤の例は、米国特許第 6 , 0 6 8 , 8 5 2 号および同第 5 , 8 1 4 , 3 2 9 号; および国際公開番号 WO 9 9 / 5 8 1 1 0 (これらの全ては、このような製剤に関して参照により本明細書に加入される)に記載されている。

【 0 0 4 8 】

鼻粘膜に結合し得る典型的な生体接着またはヒドロゲル形成ポリマーは当業者によく知られており、そしてこれらとしては、ポリカルボフィル、ポリリジン、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、ヒドロキシプロピル - メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ペクチン、Carbopol 934 P、ポリエチレンオキシド 600 K、Pluronic F127、ポリイソブチレン (PIB)、ポリイソブレン (PIP)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリビニルアルコール (PVA)、キサンタンガム (xanthum gum)、グァーガム、およびローカストビーンガムが挙げられる。

30

【 0 0 4 9 】

他の鼻腔内送達組成物は、キトサンベースであり、そして粘膜面上の活性成分の滞留時間を延長させるのに適切であり、これによりそのバイオアベイラビリティの増大をもたらす。これらの鼻腔内送達組成物の例は、米国特許第 6 , 4 6 5 , 6 2 6 号、同第 6 , 4 3 2 , 4 4 0 号、同第 6 , 3 9 1 , 3 1 8 号、および同第 5 , 8 4 0 , 3 4 1 号; 欧州特許第 EP 0 9 9 3 4 8 3 号および同第 EP 1 0 5 1 1 9 0 号; ならびに国際公開番号 WO 9 6 / 0 5 8 1 0、WO 9 6 / 0 3 1 4 2、および WO 9 3 / 1 5 7 3 7 (これらの全ては、鼻腔内送達組成物に関して参照により本明細書に加入される)に記載されている。

40

【 0 0 5 0 】

さらに、本発明は、欧州特許第 EP 1 0 2 5 8 5 9 号および同第 EP 1 1 0 8 4 2 3 号 (これらはこのような組成物に関して参照により本明細書に加入される)に記載されているような粉末マイクロスフェアおよび粘膜付着組成物で製剤化され得る。最後に、粘膜の

50

システインリッチサブドメインと共有結合を形成するチオール化ポリマー添加剤はまた、粘膜付着を与えることができ、これにより活性成分と膜との接触時間を延長させる。このような添加剤は、国際公開番号WO 03/020771（これは、このような添加剤に関して参照により本明細書に加入される）に記載されている。

【0051】

V I . 保存剤

鼻腔内組成物にはまた、1つまたはそれ以上の保存剤が含まれ得る。

典型的な保存剤としては、塩化ラウラルコニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゾドデシニウム、塩化セチルピリジニウム、セトリミド、臭化ドミフェンのような第四級アンモニウム塩；ベンジルアルコール、クロロブタノール、o-クレゾール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール；安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、パラベンのような有機酸もしくはその塩；またはEDTAのような錯体形成剤が挙げられる。

10

【0052】

V I I . 他の添加剤

担体および添加剤としては、カルボン酸残基、カルボキシメチル基、スルホプロピル基およびメチルスルホネート基のような適切なアニオン基を有するイオン交換マイクロスフェアが挙げられる。また、陽イオン交換体のようなイオン交換樹脂を使用し得る。部分的に脱アセチル化されたキチンであるキトサン、またはポリ-N-アセチル-D-グルコサミン、または塩酸塩、乳酸塩、グルタミン酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、アジピン酸塩もしくはコハク酸塩のようなそれらの薬学的に受容可能な塩もまた使用し得る。

20

【0053】

非イオン交換性マイクロスフェアとしての使用に適切な他の成分としては、デンプン、ゼラチン、コラーゲンおよびアルブミンが挙げられる。

【0054】

組成物にはまた、塩酸、乳酸、グルタミン酸、マレイン酸、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、リンゴ酸、マロン酸、アジピン酸、およびコハク酸からなる群から選択される適切な酸が含まれ得る。賦形剤のような他の成分としては、セルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが挙げられる。

30

【0055】

塩化ナトリウム、グルコース、D-グルコース、マンニトール、ソルビトール、ラクトースなどのような、組成物の張度を調整するための添加剤を添加してもよい。

【0056】

また、pHを制御するために鼻腔内組成物に酸性または塩基性緩衝剤を添加し得る。

【0057】

V I I I . 組成物中への活性剤の組込み

粘膜を通る活性剤の輸送を向上させる吸収促進剤、および粘膜に対する活性剤の接触時間を延長する生体接着材料の使用に加えて、製剤に依存して速放性または徐放性、またはその両方を提供し得る制御放出製剤を使用することにより、活性剤の投与を制御し得る。

40

【0058】

活性成分を含み、そして制御様式でそれらを送達し得る、当業者に公知の多数の微粒子薬物送達ビヒクルが存在する。微粒子ポリマー薬物送達ビヒクルを含む例としては、例えば生分解性ポリマーおよび非ポリマー成分から形成される粒子が挙げられる。これらの微粒子薬物送達ビヒクルは、粉末、微粒子、ナノ粒子、マイクロカプセル、リポソームなどの形態であり得る。典型的に、活性剤が、成分が添加されていない微粒子形態にある場合、その放出速度は、活性剤自体の放出に依存する。典型的に、吸収速度は、粒子が直径20ミクロン以下である微粒化形態で薬物を存在させることにより促進され得る。対照的に、活性剤が活性剤とポリマーのブレンドとしての微粒子形態である場合、活性剤の放出は

50

、典型的にはポリマーマトリクスからの溶解、生分解、または拡散による、ポリマーの除去によって少なくとも部分的に制御される。

【 0 0 5 9 】

組成物は、活性成分の初期迅速放出、続く活性成分の徐放を提供し得る。米国特許題 5 , 6 2 9 , 0 1 1 号では、この種の製剤の例が提供されており、これはこのような製剤に関して参照により本明細書に加入される。鼻腔内送達を利用する多数の組成物およびそれらに関連する方法が存在する。さらに、種々の薬剤組成物の鼻腔内送達を提供する多数の方法および関連する送達ビヒクルが存在する。例えば、現在市販されているニコチン置換療法 [N . J . B e n o w i t z , D r u g s , 4 5 : 1 5 7 - 1 7 0 (1 9 9 3) (これは、その全体が参照により本明細書に加入される) を参照のこと] を用いる鼻腔内組成物はまた、本明細書に記載されるメタニコチンを投与するのに適切である。

10

I X . 鼻腔内インサフレーター (i n s u f f l a t o r) デバイス

鼻腔内組成物は、それらの形態に従って任意の適切な方法により投与され得る。マイクロスフェアまたは粉末を含む組成物は、鼻腔内インサフレーターデバイスを使用して投与され得る。これらのデバイスの例は当業者によく知られており、これには F i s o n s L o m u d a l S y s t e m のような市販の粉末系が含まれる。インサフレーターは、ドライパウダーまたはマイクロスフェアの微細化雲粒 (f i n e l y d i v i d e d c l o u d) を発生させる。インサフレーターは、好ましくは実質的に一定量の組成物の投与を確保するための機構を備えている。散剤またはマイクロスフェア剤を、インサフレーターで直接使用でき、インサフレーターは散剤またはマイクロスフェア剤用のボトルまたは容器を備えている。あるいは、散剤またはマイクロスフェア剤をゼラチンカプセルのようなカプセル内に、または鼻腔内投与に適合された単回投与デバイス内に充填できる。インサフレーターは、好ましくは、カプセルまたは他のデバイスをこじ開ける機構を有する。

20

【 0 0 6 0 】

さらに、組成物は、例えば 2 つ以上の型のマイクロスフェアまたは粉末を備えることにより、活性成分の初期迅速放出、続く活性成分の徐放性を備え得る。

【 0 0 6 1 】

X . 定量スプレーの使用

鼻腔内送達はまた、スプレーとして投与できる水性媒体中の溶液また分散液に活性成分を含ませることによって達成できる。

30

【 0 0 6 2 】

スプレーのような投与に適切なデバイスとしては、場合により気体または液体の噴射剤を使用する、定量エアゾールバルブおよび定量ポンプが挙げられる。

【 0 0 6 3 】

この種の典型的なデバイスは、以下の特許、特許出願および刊行物に記載されている [W O 0 3 / 0 2 6 5 5 9 、 W O 0 2 / 0 1 1 8 0 0 、 W O 0 0 / 5 1 6 7 2 、 W O 0 2 / 0 6 8 0 2 9 、 W O 0 2 / 0 6 8 0 3 0 、 W O 0 2 / 0 6 8 0 3 1 、 W O 0 2 / 0 6 8 0 3 2 、 W O 0 3 / 0 0 0 3 1 0 、 W O 0 3 / 0 2 0 3 5 0 、 W O 0 3 / 0 8 2 3 9 3 、 W O 0 3 / 0 8 4 5 9 1 、 W O 0 3 / 0 9 0 8 1 2 、 W O 0 0 / 4 1 7 5 5 、 および薬学文献 (B e l l , A . I n t r a n a s a l D e l i v e r y D e v i c e s , D r u g D e l i v e r y D e v i c e s F u n d a m e n t a l s a n d A p p l i c a t i o n s , T y l e P . (e d) , D e k k e r , N e w Y o r k , 1 9 8 8 を参照のこと) 、 R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , M a c k P u b l i s h i n g C o . , 1 9 7 5 (これらの全ては、参照により本明細書に加入される)] 。

40

【 0 0 6 4 】

X I . 他の様式の鼻腔内送達

前述に加えて、本化合物および本化合物を含む鼻腔内組成物はまた、当該分野で公知の点鼻薬、鼻スプレー、鼻洗浄剤 (i r r i g a t i o n s) 、および鼻灌注液 (d o u c

50

h e s) の形態で投与され得る。

【 0 0 6 5 】

点鼻薬は、典型的に、患者をベッドに仰向けに横たわせ、特に頭をベッドの側面上に置いて、液滴を入れることにより投与される。このアプローチは、液滴がさらに奥に入ることを助ける。

【 0 0 6 6 】

鼻洗浄剤は、本明細書に記載される 1 種またはそれ以上の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む温めた塩水を鼻腔に一定の間隔で注ぎ込むことを包含する。

【 0 0 6 7 】

鼻灌注液 (d o u c h e s) は、典型的に、本明細書に記載される 1 種またはそれ以上の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む塩水で鼻灌注器 (d o u c h e) に満たし、一方の鼻孔に灌注器 (d o u c h e) のノズルを挿入し、口を開けて息をし、そして一方の鼻孔に溶液を流し込み、中隔および鼻甲介の周辺をリンスし、そして他方の鼻孔から排出させることにより使用される。

10

【 0 0 6 8 】

X I I . バッカルおよび舌下組成物

錠剤またはカプセル剤のような経口投与形態と比較して、バッカルまたは舌下送達はまだ、迅速な吸収、治療効果の早期発現および肝臓または腸壁の初回通過代謝の回避を提供し得る。錠剤、カプセル剤または他の固形剤の嚥下困難な患者または腸疾患を有する患者にとって、バッカルまたは舌下送達経路が好ましい。

20

【 0 0 6 9 】

バッカル投与のための組成物は、メタニコチンアナログまたはその薬学的に受容可能な塩および少なくとも 1 つの添加剤を含み、メタニコチンアナログまたはその薬学的に受容可能な塩を含む固形投与形態を形成する。固形投与形態は、最小液体曝露 (l i q u i d e x p o s u r e) および体温で口腔内で崩壊し、口腔体組織への直接付着、またはガムおよびインナーチーク (i n n e r c h e e k) 間における投与形態の捕捉を介して、組織に理想的に付着する。

【 0 0 7 0 】

舌下投与のための組成物は、メタニコチンアナログまたはその薬学的に受容可能な塩および少なくとも 1 つの添加剤を含み、固形投与形態を形成する。固形投与形態は、舌下で、体温により口腔内で崩壊する。

30

【 0 0 7 1 】

固形投与形態は、即時放出または制御放出、またはそれらの組み合わせを備えることができ、投与形態は、流体、唾液、物理的浸食、またはそれらの組み合わせの助けを用いてまたは用いずに、体温により口腔内で崩壊または溶解する。

【 0 0 7 2 】

あるいは、投与形態を、液スプレーまたはドライパウダーの形態で口腔中にスプレーし得る。

【 0 0 7 3 】

一般に、組成物は患者の口腔内膜体組織に付着し得る。投与形態としては、錠剤、生体接着パッチ剤またはフィルム剤、スポンジ剤、トローチ剤、ハードキャンディー剤、ウエハー剤、ロリポップ剤 (l o l l i p o p s) 、スプレー剤、ガム剤、丸剤、ペレット剤、スフェア剤、それらの組み合わせ、および当業者に公知の他の形態を挙げ得るが、これらに限定されない。

40

【 0 0 7 4 】

活性成分のバッカルまたは舌下送達に適切な多数の組成物および送達ビヒクルが存在する。このような組成物または送達ビヒクルの例は、以下に記載されている：米国特許第 6 , 6 7 6 , 9 5 9 号、同第 6 , 6 7 6 , 9 3 1 号、同第 6 , 5 9 3 , 3 1 7 号、同第 6 , 5 5 2 , 0 2 4 号、同第 6 , 3 0 6 , 9 1 4 号、同第 6 , 2 8 4 , 2 6 4 号、同第 6 , 2 4 8 , 3 5 8 号、同第 6 , 2 1 0 , 6 9 9 号、同第 6 , 1 7 7 , 0 9 6 号、同第 6 , 1 9

50

7, 331号、同第6, 153, 222号、同第6, 126, 959号、同第6, 286, 698号、同第6, 264, 981号、同第6, 187, 323号、同第6, 173, 851号、同第6, 110, 486号、同第5, 955, 098号、同第5, 869, 082号、同第5, 985, 311号、同第5, 948, 430号、同第5, 753, 256号、同第5, 487, 902号、同第5, 470, 566号、同第5, 362, 489号、同第5, 288, 498号、同第5, 288, 497号、同第5, 269, 321号、同第6, 488, 953号、同第6, 126, 959号、同第6, 641, 838号、同第6, 576, 250号、同第6, 509, 036号、同第6, 391, 335号、同第6, 365, 182号、同第6, 280, 770号、同第6, 221, 392号、同第6, 200, 604号、同第6, 531, 112号および同第6, 485, 706（これらの全ては参照により本明細書に加入される）。

10

【0075】

XIII. バッカルおよび舌下組成物のための添加剤

1種またはそれ以上の活性成分に加えて、バッカルおよび舌下投与形態の他の成分としては、デンプン、マンニトール、カオリン、硫酸カルシウム、塩化ナトリウムのような無機塩、粉末セルロース誘導体、リン酸二カルシウムおよびリン酸三カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリエチレンオキシドのようなポリキサマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アニオン性添加剤、カチオン性添加剤、双性イオン添加剤〔米国特許第6, 436, 950号（これは、このような添加剤に関して参照により本明細書に加入される）を参照のこと〕、高分子ヒドロゲル、粉末マイクロ

20

【0076】

XIV. 透過促進剤

透過促進剤がまた存在してもよい。典型的な透過促進剤としては、23-ラウリルエテル、アプロチニン（apronitin）、アゾン、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、シクロデキストリン、硫酸デキストラン、ラウリン酸、リゾホスファチジルコリン、メントール、メトキシサリチル酸ナトリウム、オレイン酸メチル、オレイン酸、ホスファチジルコリン、ポリオキシエチレン、ポリソルベート（poly sorbatc）、EDTAナトリウム、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、スルホキシド、短鎖および中鎖のモノ-、ジ-およびトリグリセリドおよび他のポリオールエステル、ならびに種々のアルキルグリコシドが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0077】

XV. 結合剤

結合剤がまた存在してもよい。適切な結合剤としては、セルロース類のような物質が挙げられ、これらとしては、セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ポリエチレングリコール、デンプン、天然ガム（例えば、アカシア、アルギン酸塩、グアー、およびアラビアゴム）および合成ガムならびにワックスが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0078】

XVI. 滑沢剤

滑沢剤は、典型的に、錠剤製剤に使用され、ダイス中の錠剤とパンチのスティッキングを防止する。適切な滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセ

50

リン、ベヘン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリン (glyceryl palmitostearate)、硬化植物油、軽油、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、タルクおよびステアリン酸亜鉛が挙げられる。好ましい滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。ステアリン酸マグネシウムは、一般に、約 0.25 wt% ~ 約 4.0 wt% の量で存在する。

【0079】

XVII. 崩壊剤および流動促進剤

崩壊剤および流動促進剤のような他の成分を組成物に添加し、投与形態を崩壊させ、そして化合物を放出させ得る。適切な崩壊剤としては、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、クロスボビドン、メチルセルロース、微結晶セルロース、粉末セルロース、低アルキル置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポラクリリンカリウム、デンプン、アルファ化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムが挙げられる。これらのうちのクロスカルメロースナトリウムおよびデンプングリコール酸ナトリウムが好ましく、クロスカルメロースナトリウムが最も好ましい。クロスカルメロースナトリウムは、一般に、約 0.5 wt% ~ 約 6.0 wt% の量で存在する。投与形態に含まれる崩壊剤の量は、いくつかの因子 (分散液の性質、ポロシゲン (porosigen) の性質、および選択される崩壊剤の性質が挙げられる) に依存する。一般に、崩壊剤は、投与形態の 1 wt% ~ 15 wt%、好ましくは 1 wt% ~ 10 wt% を構成する。

【0080】

適切な流動促進剤としては、二酸化ケイ素、タルク、コーンスターチ、それらの組み合わせ、および当業者に公知の任意の他の類似の流動促進剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0081】

XVIII. 治療法

鼻腔内、バツカル、または舌下製剤を使用して、状態または障害に罹患しやすい対象 (subject) におけるこのような状態または障害を治療または予防し得る。本方法は、有効量の (E) - メタニコチン、(2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - イソプロボキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン、または (2S) - (4E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン、またはその薬学的に受容可能な塩のいずれかを投与することを含む。

【0082】

本化合物は、CNS の特徴の 4_2 NNR サブタイプのもジュレータであり、そして CNS の状態または障害を含む種々の状態または障害を有するか、またはこのような状態または障害に罹患しやすい対象において、 4_2 NNR の調節によりこのような状態または障害を予防または治療するのに使用できる。本化合物は、 4_2 NNR に選択的に結合する能力を有し、そしてニコチン薬理 (パーシャルアゴニスト、アゴニスト、アンタゴニスト、またはインバースアゴニストとして作用する能力を含む) を示す。例えば、本発明の化合物は、それらを必要な患者に有効量で投与する場合、CNS 障害の進行のある程度の予防をもたらす、すなわち保護効果、CNS 障害の症状の改善、または CNS 障害の再発の改善をもたらす。

【0083】

本化合物を使用して、他の種類のニコチン性化合物が治療薬として提案されている、これらの種類の状態および障害を治療または予防し得る。例えば、Williams et al., Drug News Perspec. 7 (4): 205 (1994), Arneric et al., CNS Drug Rev. 1 (1): 1 - 26 (1995), Arneric et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 5 (1): 79 - 100 (1996), Benchetif et al., J. Phar

macol. Exp. Ther. 279:1413 (1996), Lippie et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1422 (1996), Damaj et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:390 (1999); Chiari et al., Anesthesiology 91:1447 (1999), Lavand'homme and Eisenbach, Anesthesiology 91:1455 (1999), Holladay et al., J. Med. Chem. 40(28):4169-94 (1997), Bannion et al., Science 279:77 (1998), Bencherif et al. に対する PCT WO 94/08992、PCT WO 96/31475、PCT WO 96/40682 および米国特許第 5,583,140 号、Dull et al. に対する米国特許第 5,597,919 号、Smith et al. に対する米国特許第 5,604,231 号および Cosford et al. に対する米国特許第 5,852,041 号（これらの記載は、治療薬理学に関して参照により本明細書に加入される）を参照のこと。

10

【0084】

本化合物およびその薬剤組成物は、種々の CNS 障害（神経変性疾患、精神神経疾患、神経障害、および中毒を含む）を治療または予防するのに有用である。本化合物およびその薬剤組成物を、注意障害を治療または予防するため；神経防護作用を提供するため；痙攣および多発性脳梗塞を治療するため；認識障害、気分障害、衝動強迫および嗜癮行動を治療するため；鎮痛を提供するため；サイトカインおよび核因子カッパ B により媒介されるような炎症を制御するため、および炎症性疾患を治療するため；鎮痛緩和（急性疼痛、慢性疼痛、神経性疼痛、神経因性疼痛、女性特有の疼痛、術後疼痛、またはがん性疼痛からの緩和を含む）を提供するため；および細菌、真菌、およびウイルス感染を治療するための抗感染症薬のように感染症を治療するために使用し得る。

20

【0085】

本化合物および本発明の医薬組成物を使用して、治療または予防し得る例示的な障害、疾患、および状態としては、以下が挙げられる：加齢関連性記憶障害、軽度認知障害、初老期認知症、別名早期発症型アルツハイマー病、老年性認知症、別名アルツハイマー型認知症、レヴィー小体認知症、HIV - 認知症、血管性認知症、アルツハイマー病、卒中 (stroke)、エイズ認知症複合、注意力欠如障害、注意欠陥多動障害、失読症、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、統合失調症の認知障害、パーキンソニズム（パーキンソン病を含む）、ピック病、ハンチントン舞蹈病、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、進行性核上性麻痺、クロイツフェルトヤコブ病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、てんかん、躁病、不安、うつ病、パニック障害、双極性障害、全般性不安障害、強迫性障害、怒りの暴発、トゥレット症候群、自閉症、薬物およびアルコール中毒、タバコ中毒、肥満、悪液質、乾癬、狼瘡、急性胆管炎、アフタ性口内炎、ぜんそく、ウイルス性肺炎、関節炎（関節リウマチおよび変形性関節症を含む）、内毒素血症、敗血症、アテローム性動脈硬化症、特発性肺線維症、および新生物 (neoplasias)。

30

【0086】

本発明は、感知できるほどの有害な副作用（これには血圧および心拍数の有意な上昇、胃腸管に対する有意な悪影響、および骨格筋に対する有意な作用が含まれ得る）を伴うことなく、疾患、障害、および状態を治療または予防するのに有用である。本発明の化合物は、有効量で使用される場合、副腎のクロム親和性組織、または骨格筋において、ニコチン機能を引き起こすそれらの能力が欠落していることにより実証されるように、筋肉型ニコチン受容体を発現する細胞調製において、ニコチン機能を引き起こすそれらの能力が欠落していることにより実証されるように、ヒトガングリオンを特徴付けるニコチンサブタイプと感知できるほどの相互作用なしに、42NNR の活性化を調節し得る。従って、本化合物は、神経節 (ganglionic) または神経筋 (neuromuscular) 部位での活性に関連する有意な副作用を引き起こすことなく、疾患、障害、および状態を治療または予防し得る。従って、本化合物の投与は、特定の疾患、障害、および状

40

50

態の治療または予防を提供し、そして特定の副作用を回避する治療域を提供する。すなわち、化合物の有効用量とは、疾患、障害、または状態に対する所望の効果を提供するのに十分であるが、望ましくない副作用を与えるには不十分な、すなわち十分高いレベルでない量である。

【0087】

以下の実施例は、本発明を説明するために提供されており、本発明を限定するものとして解すべきではない。これらの実施例において、他に言及されない限り、全ての部および割合は質量である。

【実施例】

【0088】

実施例1：薬物吸収の測定

当該技術分野で公知の「バッカル吸収試験」を使用して、薬物吸収の動態を測定し得る。方法論は、ヒトボランティアにより最長15分間の試験溶液のサンプル(2.5 mL)の旋回(swirling)、続く溶液の排出を包含する。次いで、排出された体積中に残っている薬物の量を測定し、吸収された薬物の量を評価する。本方法の認められた欠点としては、薬物の唾液による希釈、サンプル溶液の一部分の偶発的な嚥下、および口腔の特定部位(頬側、舌下、または歯肉)内に薬物溶液を局在化させられないことが挙げられる。唾液による希釈および偶発的な嚥下を補正することで、バッカル吸収試験の種々の改変が行われているが、これらの改変もまた部位局在化ができないことに難儀する。吸収部位局在化を達成するための実行可能なアプローチは、生体接着系を使用して頬側粘膜に薬物を保持させることである。次いで、バイオアベイラビリティのような薬物動態のパラメータを血漿濃度対時間プロファイルから計算し得る。

【0089】

別のインビボ方法では、麻酔イヌの上唇に付着させた小さなかん流チャンバーを使用して行うことが含まれる。かん流チャンバーをシアノアクリレートセメントにより組織に付着させる。薬物溶液を所定の時間の間、デバイスを通して循環させ、次いでサンプル画分をかん流チャンバーから回収し、チャンバーに残っている薬物の量を測定し、そして0および30分後に血液サンプルを取り、粘膜を越えて吸収された薬物の量を測定する。

【0090】

これらの方法の各々は参考文献に記載されており、データを伴っていないが本明細書中に記載されるメタニコチンアナログは、このような方法において吸収を示すと考えられる。

【0091】

実施例2：インビトロでの培養ヒト呼吸組織を透過する試験化合物AおよびBの能力

この研究の目的は、酵素阻害剤の非存在および存在下での、インビトロでのヒト呼吸組織培養物を越える2つの試験化合物((2S)-(4E)-N-メチル-5-(3-(5-メトキシピリジン)イル)-4-ペンテン-2-アミン(「化合物A」)、およびN-メチル-(4-ピリジン-3-イル-ブタ-3-エニル)-アミン((E)-メタニコチン)(「化合物B」)の粘膜側(apical)から基底膜側への透過性を測定することであった。

【0092】

研究計画および方法論

材料

化合物AおよびBを、それらのヘミガラクトール酸塩としてTargacept, Inc. (Winston Salem, NC)より入手した。アテノロール、アンチピリン、パルギリン(MAO阻害剤)、キニジン(CYP2D6阻害剤)、フェニルエチルアミン(PEA)、およびブフラロールをSigma-Aldrich (St. Louis, MO)から得た。鼻腔組織培養物(EpiAir^(R))およびダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水(DPBS)をMatTek Corporation (Ashland, MA)から得た。

【 0 0 9 3 】

インビトロでの気道上皮を越える透過

MatTek EpiAir^(R)組織のインビトロモデルを、試験物質および対照化合物の透過性評価に使用した。EpiAir^(R)培養物は、ヒト気道の上皮組織に非常に酷似する、高度に分化した偽重層(pseudo-stratified)モデルを形成するために培養されている細胞からなる。培養された組織の組織学的横断面は偽重層粘液線毛表現型を示す。

【 0 0 9 4 】

手順

12ウェルのプレートに塗布したEpiAir^(R)組織を、加湿したインキュベーター中37℃、5% CO₂で24時間培養することにより、アッセイのために予め平衡化させた。アッセイの日に、培養物をpH 7.4のダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水(DPBS緩衝液)で2回洗浄し、次いでそれぞれ培養物の粘膜側表面および基底膜側表面に適用したドナーおよびレシーバー緩衝液と共に投与した。レシーバー緩衝液はpH 7.4のDPBSからなった。ドナー溶液は、表1に明記される適切な化合物を含有するDPBS緩衝液からなった。全ての処理を三重で行った。レシーバー緩衝液は、15、30、60、および120分でサンプリングし、そしてドナー緩衝液は120分でサンプリングした。

10

【 0 0 9 5 】

【表 1】

表 1 実施例 2 の研究処理群および投与化合物の要約

試験群	投与溶液の標的濃度	投与溶液の平均測定濃度
1. 化合物 B+ 対照: アテノロール, カフェイン, およびルシファアーイエロー	化合物 B: 100 μM アテノロール: 100 μM カフェイン: 100 μM ルシファアーイエロー: 100 μM	化合物 B: 102.7 μM アテノロール: 101.1 μM カフェイン: 93.7 μM ルシファアーイエロー: 105.4 μM
2. 化合物 B+ 対照: アテノロール, カフェイン, およびルシファアーイエロー+ MAOB 阻害剤: パルギリン	化合物 B: 100 μM アテノロール: 100 μM カフェイン: 100 μM ルシファアーイエロー: 100 μM パルギリン: 50 μM	化合物 B: 97.6 μM アテノロール: 97.9 μM カフェイン: 97.2 μM ルシファアーイエロー: 106.1 μM
3. フェニルエチルアミン (PEA)+ 対照: アテノロール, カフェイン, およびルシファアーイエロー	PEA: 100 μM アテノロール: 100 μM カフェイン: 100 μM ルシファアーイエロー: 100 μM	PEA: 106.7 μM アテノロール: 98.0 μM カフェイン: 98.3 μM ルシファアーイエロー: 108.7 μM
4. フェニルエチルアミン (PEA)+ 対照: アテノロール, カフェイン, およびルシファアーイエロー+ MAOB 阻害剤: パルギリン	PEA: 100 μM アテノロール: 100 μM カフェイン: 100 μM ルシファアーイエロー: 100 μM パルギリン: 50 μM	PEA: 103.3 μM アテノロール: 94.9 μM カフェイン: 100.5 μM ルシファアーイエロー: 123.7 μM
5. 化合物 A+ 対照: アテノロール, カフェイン, およびルシファアーイエロー	化合物 A: 100 μM アテノロール: 100 μM カフェイン: 100 μM ルシファアーイエロー: 100 μM	化合物 A: 98.0 μM アテノロール: 106.3 μM カフェイン: 101.1 μM ルシファアーイエロー: 103.9 μM
6. 化合物 A+ 対照: アテノロール, カフェイン, およびルシファアーイエロー+ CYP2D6 阻害剤: キニジン	化合物 A: 100 μM アテノロール: 100 μM カフェイン: 100 μM ルシファアーイエロー: 100 μM キニジン: 50 μM	化合物 A: 97.3 μM アテノロール: 101.6 μM カフェイン: 103.3 μM ルシファアーイエロー: 108.3 μM
7. ブフラロール+ 対照: アテノロール, カフェイン, およびルシファアーイエロー	ブフラロール: 100 μM アテノロール: 100 μM カフェイン: 100 μM ルシファアーイエロー: 100 μM	ブフラロール: 98.9 μM アテノロール: 105.7 μM カフェイン: 98.5 μM ルシファアーイエロー: 109.0 μM
8. ブフラロール+ 対照: アテノロール, カフェイン, およびルシファアーイエロー+ CYP2D6 阻害剤: キニジン	ブフラロール: 100 μM アテノロール: 100 μM カフェイン: 100 μM ルシファアーイエロー: 100 μM キニジン: 50 μM	ブフラロール: 102.3 μM アテノロール: 101.0 μM カフェイン: 104.0 μM ルシファアーイエロー: 106.7 μM

【 0 0 9 6 】

サンプルおよびデータ分析

レシーバーサンプルのルシファアーイエロー濃度を、FluoStar 蛍光プレートリーダー (BMG Laboratories, Durham, NC) を使用して測定した。励起および発光波長は、それぞれ、485 および 538 nm であった。試験物質、アテノロール、カフェイン、PEA、およびブフラロールを LC/MS/MS により分析した。

【 0 0 9 7 】

見かけの透過係数 P_{app} を以下のように計算した：

$$P_{app} = (dC_r / dt) \times V_r / (A \times C_o)$$

10

20

30

40

50

式中：

dC_r / dt は、レシーバーコンパートメント対時間における累積濃度の傾きである；

V_r は、レシーバーコンパートメントの体積である；

A は、透過に利用可能な上皮の表面積である；そして

C_o は、投与溶液の濃度である。

【 0 0 9 8 】

結果

各処理についての個々の結果が表 2 である。図 1 および 2 は、化合物 B および MAO 基質フェニルアチルアミンのそれぞれについての透過結果の要約である。図 3 および 4 は、化合物 A および CYP2D6 基質ブフラロールのそれぞれについての透過結果の要約である。

10

【 0 0 9 9 】

【表 2】

表 2
アッセイ結果

処理1 対照と共にアッセイした化合物B	Rep1	Rep2	Rep3	平均±STD
ルシファアーイエロー $P_{app}(x10^6 cm/s)$	14.81	14.11	14.26	14.40±0.37
アデノロール $P_{app}(x10^6 cm/s)$	17.42	16.80	15.88	16.70± 0.78
カフェイン $P_{app}(x10^6 cm/s)$	36.65	37.29	38.07	37.34± 0.71
化合物B $P_{app}(x10^6 cm/s)$	18.51	17.98	18.42	18.31± 0.28
処理2 対照+MAO阻害剤パルギリンと共に アッセイした化合物B	Rep1	Rep2	Rep3	平均±STD
ルシファアーイエロー $P_{app}(x10^6 cm/s)$	15.09	15.00	15.21	15.10± 0.11
アデノロール $P_{app}(x10^6 cm/s)$	16.71	16.85	16.59	16.72± 0.13
カフェイン $P_{app}(x10^6 cm/s)$	36.16	39.60	39.75	38.50± 2.03
化合物B $P_{app}(x10^6 cm/s)$	25.12	25.87	25.19	25.39± 0.41
処理3 対照と共にアッセイした MAO 基質 フェニルエチルアミン	Rep1	Rep2	Rep3	平均±STD
ルシファアーイエロー $P_{app}(x10^6 cm/s)$	15.61	13.88	14.99	14.82± 0.88
アデノロール $P_{app}(x10^6 cm/s)$	17.22	16.88	16.80	16.97± 0.23
カフェイン $P_{app}(x10^6 cm/s)$	36.80	34.85	37.32	36.32± 1.30
フェニルエチルアミン $P_{app}(x10^6 cm/s)$	18.84	18.94	19.04	18.94± 0.10
処理4 対照+MAO阻害剤パルギリンと共に アッセイした MAO 基質 フェニルエチル アミン	Rep1	Rep2	Rep3	平均±STD
ルシファアーイエロー $P_{app}(x10^6 cm/s)$	13.270	13.82	14.20	13.76± 0.46
アデノロール $P_{app}(x10^6 cm/s)$	18.13	19.02	19.19	18.78± 0.57
カフェイン $P_{app}(x10^6 cm/s)$	41.10	37.31	41.08	39.83± 2.18
フェニルエチルアミン $P_{app}(x10^6 cm/s)$	34.52	36.30	34.72	35.18± 0.98
処理5 対照と共にアッセイした化合物A	Rep1	Rep2	Rep3	平均±STD
ルシファアーイエロー $P_{app}(x10^6 cm/s)$	14.91	13.09	15.68	14.56± 1.33
アデノロール $P_{app}(x10^6 cm/s)$	16.62	15.95	16.67	16.41± 0.40
カフェイン $P_{app}(x10^6 cm/s)$	42.00	37.99	38.34	39.45± 2.22
化合物A $P_{app}(x10^6 cm/s)$	25.13	22.50	24.40	24.01± 1.36

【 0 1 0 0 】

【表 3】

表 2 (続き)

処理6 対照+CYP2D6阻害剤キニジンと共に アッセイした化合物A	Rep1	Rep2	Rep3	平均±STD
ルシファアーイエロー P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	13.52	14.54	15.29	14.45± 0.89
アテノロール P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	17.41	17.00	17.02	17.15± 0.23
カフェイン P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	34.79	36.78	36.41	36.00± 1.06
化合物A P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	22.98	24.26	24.43	23.89± 0.79
処理7 対照と共にアッセイした CYP2D6 基質 ブフラロール	Rep1	Rep2	Rep3	平均±STD
ルシファアーイエロー P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	13.55	13.57	14.52	13.88± 0.56
アテノロール P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	16.76	16.72	17.12	16.87± 0.22
カフェイン P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	41.77	37.58	43.44	40.93± 3.02
ブフラロール P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	18.66	18.87	18.69	18.74± 0.11
処理8 対照+CYP2D6阻害剤キニジンと共に アッセイした CYP2D6 基質ブフラロール	Rep1	Rep2	Rep3	平均±STD
ルシファアーイエロー P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	13.45	13.85	14.69	14.00± 0.63
アテノロール P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	17.94	17.09	17.38	17.47± 0.43
カフェイン P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	37.66	38.24	38.90	38.27± 0.62
ブフラロール P_{app} ($\times 10^6$ cm/s)	18.43	18.34	16.67	17.81± 0.99

【0101】

鼻腔内投与後、EpiAir^(R)モデル全般の P_{app} 値とインビボAUC値との間に良好な相関関係があるように見受けられる(Leonard et al., 2005, (このような研究に関して参照により本明細書に加入される)を参照のこと)。本研究の結果は、全ての組織培養物の複製において、中程度吸収される化合物であるアテノロールの P_{app} 値が、高度に吸収される化合物であるカフェインの約半分であったことを示す。さらに、全ての処理にわたって、平均アテノロールおよびカフェインの P_{app} 値は類似しており、モデルの機能性および透過率結果の良好な再現性を証明する培養物完全性マーカー(integrity marker)のルシファアーイエローの P_{app} 値も同様に類似していた。

【0102】

MAOB阻害剤、パルギリンの非存在または存在下での化合物Bの透過は、カフェインの透過よりも低かったが、アテノロールの透過よりも高かった(表2を参照のこと)。従って、酵素阻害にかかわらず、化合物Bは鼻腔組織を越える中程度～高度な吸収を有すると予期され得る。試験物質の化合物Bは、MAOB阻害剤パルギリンの存在下よりも非存在下で有意に低い P_{app} 値を有した(表2、図1を参照のこと)。さらに、この組織におけるMAOB-媒介代謝の有無を確認するMAOB基質、フェニルアチルアミン(「PEA」)について、同様の結果が得られた(表2および図2を参照のこと)。化合物BのMAOB-媒介代謝が、ヒト呼吸粘膜を越える化合物Bの透過を制限し、従ってインビボでの化合物Bの送達に影響を与え得ることが、これらの結果から示唆される。

【0103】

CYP2D6阻害剤の非存在または存在下での組織培養物を越える化合物Aの透過は、カフェインの透過よりも低かったが、アテノロールの透過よりも高かった(表2を参照のこと)。従って、化合物Aは、インビボで鼻腔組織を越える中程度～高度な吸収を有し得

る。CYP2D6阻害剤、キニジンの投与は、化合物Aの透過またはCYP2D6マーカ-基質、ブフラロールの透過に影響を与えなかった(表2、図3および4を参照のこと)。従って、CYP2D6-媒介代謝は、ヒト呼吸組織培養物を越える薬物透過に対する制限因子であると見受けられない。これらの結果は、ヒト呼吸粘膜におけるCYP2D6 mRNA発現の公表された欠損に一致する[Mace et al., 1998(このような研究に関して参照により本明細書に加入される)を参照のこと]。

【0104】

鼻腔内送達、オピオイドのような中枢神経系(CNS)薬物[Rudy et al., 2004(このような教示に関して参照により本明細書に加入される)を参照のこと]およびムスカリン性受容体拮抗薬[Ahmed et al., 2000(このような教示に関して参照により本明細書に加入される)を参照のこと]の投与に有用である。従って、実質的に鼻粘膜、さらに血液脳関門(「BBB」)を越える可能性のある薬物は、良好なCNS送達プロファイルを有し得る。化合物Bは、気道上皮を越える中程度~高度な可能性を示し、これはMAO活性により制限され、そしてMAO阻害剤の存在下、改善されたCNS送達を有し得る。化合物Aは、気道上皮を越える中程度~高度な透過を示し、これはCYP2D6代謝とは独立していた。従って、鼻腔内投与後の化合物AのCNS透過は、CYP2D6阻害剤の同時投与により増強され得ない。

【0105】

Ahmed, S., Sileno, A. P., deMeireles, J. C., Du
a, R., Pimplaskar, H. K., Xia, W. J., Marinaro, J
. , Langrback, E., Matos, F. J., Putcha L., Rome
o, V. D., and Behl, C. R. (2000) Pharm. Res. 17: 97
4 - 977; Leonard, A. K., Sileno, A. P., Macevilly
, C., Foerder, C. A., Quay, S. C., and Costantino
, H. R. (2005) J. Pharm. Sci. 94: 1736 - 1746; Mace
, K., Bowman, E. D., Vautravers, P., Shields, P.
G., Harris, C. C., and Pfeiffer, A. M. (1998) Eur. J
. Cancer 34: 914 - 920; および Rudy, A. C., Coda, B. A
. , Archer, S. M., and Wermeling D. P. (2004) An
esth. Analg. 99: 1379 - 1386 (これらの各々は、このような教示に
30 に関して参照により本明細書に加入される)には、さらに言及がなされている。

【0106】

実施例3: 化合物AおよびBの脳透過

研究目的

この研究の目的は、酵素阻害剤の非存在および存在下での、インサイチュ脳かん流を使用する化合物AおよびBの脳透過可能性を測定することであった。

【0107】

研究計画および方法論

材料

化合物AおよびBをTargacept, Inc. (Winston Salem, N
C) より入手した。アテノロール、アンチピリン、パルギリン(MAO 阻害剤)、キニ
ジン(CYP2D6阻害剤)、およびクレブスリンガー重炭酸塩緩衝液(KRB)をSi
gma-Aldrich (St. Louis, MO) から得た。

【0108】

動物

この研究に使用される動物は、Hilltop Lab Animals, Scott
dale, PAから入手したSprague-Dawleyラット(体重約250~30
0グラム)であった。到着次第、ラットを無作為に処理群に分け、そして少なくとも24
時間順応させた。動物を1ケージ当たり2匹収容し、そしてケージのラベルにより識別し
た。シングルルームをこの研究に使用した。動物に水および市販の齧歯動物用の餌を随意
50

に与えた。実験の日に、各ラットにケタミンHCl / キシラジンHCl 溶液を腹腔内に麻酔し、その後左頸動脈内にカニユーレを移植した。動脈枝 (branch artery) を結び、そして心臓供給 (cardiac supply) を中断した後脳かん流した。

【0109】

脳かん流

単一時点法 (single time-point method) を使用して、かん流を行った。適切な阻害剤の非存在または存在下で、2つの対照化合物、アテノロールおよびアンチピリン、ならびに1つの試験物質を含むKRB緩衝液で構成されるかん流液を、注入ポンプにより、左外頸動脈を介して30秒間で動物に注入した。かん流の30秒後、ポンプを止め、そしてすぐに脳を頭蓋骨から取り出した。脳を縦方向に半分に切った。各々の左大脳半球を冷却したチューブ内に入れ、ドライアイス上で凍結させ、そして分析まで -60 ~ -80 で凍凍して保存した。対照、アテノロールが実験の失敗を明らかに示した場合に、1匹のラットからのデータを除外することを可能にするために4匹のラットにかん流した。従って、連続したラットの番号に従って、始めに成功した3つの実験からのデータを記録する。アテノロールは50 μMの濃度でかん流し、そしてアンチピリンは5 μMの濃度でかん流した。試験物質は50 μMの濃度でかん流した。実験的処理、ならびにかん流における試験物質および対照化合物の、標的および測定濃度の概略を表3に示す。

【0110】

【表4】

表3 研究処理群およびかん流した濃度の要約

処理群	標的かん流濃度 (μM)	測定されたかん流濃度 (μM)
1.化合物B+対照, アテノロール およびアンチピリン	化合物B: 50 アテノロール: 50 アンチピリン: 5	化合物B: 60.9 アテノロール: 55.7 アンチピリン: 6.3
2.化合物B+対照, アテノロール およびアンチピリン+パルギリン*	化合物B: 50 アテノロール: 50 アンチピリン: 5	化合物B: 61.1 アテノロール: 52.6 アンチピリン: 5.9
1.化合物B+対照, アテノロール およびアンチピリン	化合物B: 50 アテノロール: 50 アンチピリン: 5	化合物B: 55.6 アテノロール: 53.1 アンチピリン: 6.2
2.化合物B+対照, アテノロール およびアンチピリン+キニジン*	化合物B: 50 アテノロール: 50 アンチピリン: 5	化合物B: 54.9 アテノロール: 53.0 アンチピリン: 5.8

* 阻害剤パルギリンおよびキニジンの標的濃度は50 μMであった。

【0111】

サンプルおよびデータの分析

各ラットからの左脳半球を解凍し、そして重さを量った。メタノール (20%水溶液) を各左脳半球に脳組織1g当たり約4mLで添加し、そして混合物をVirsonic Ultrasonic Cell Disruptor 100 (VirTis) を用いる超音波処理を使用してホモジナイズした。LC/MS/MSを使用することにより、得られたホモジネートで試験物質および2つの基準化合物を分析した。

【0112】

単一点かん流アッセイの以下の式を使用して、試験物質および高透過性基準物質、アンチピリンについての一方向脳関門移動定数 K_{in} (mL / g / 分) を決定した：

$$K_{in} = [C_{br} / C_{pf}] / t$$

式中：

C_{br} / C_{pf} は、見かけの脳分布体積（脳組織 1 g 当たりの量（mL））である；

C_{br} は、脳組織中の薬物濃度（脳組織 1 g 当たりの薬物量（pmol））である；

C_{pf} は、かん流液中の薬物濃度（かん流液 1 mL 当たりの量（pmol））である；そして

t は、正味のかん流時間（分）である。

【 0 1 1 3 】

毛細血管中に含まれる薬物を脳濃度値から除外するために、各動物の薬物値からアテノロールの見かけの脳分布体積を引き算した。Graph Pad Prismソフトウェアを使用して、データのグラフィック表示および統計分析を行った。

10

【 0 1 1 4 】

結果

脳濃度が示す各処理の個々の結果を、血管含有量、さらに K_{in} 値について補正した。これらは表 4 および 5 にある。図 5 および 6 は、それぞれ、化合物 B および化合物 A についてのかん流結果を要約する。図 5 に示されるように、MAO 阻害剤、パルギリンの非存在下の化合物 B の脳濃度と比較して、パルギリンの存在下の化合物 B の脳濃度は有意に増加した（ $p < 0.05$ 、両側 t 検定）。図 6 に示されるように、CYP2D6 阻害剤、キニジンの非存在または存在下でかん流した場合、化合物 A の脳濃度に有意な差は存在しなかった。

20

【 0 1 1 5 】

【表 5】

表 4

化合物 B のアッセイ結果

処理1 基準物質と共にかん流した化合物B	ラット1	ラット2	ラット3	平均±STD	
アテノロール血管空間 (μL/g)	15.80	11.66	13.69	13.72	± 2.07
アンチピリン脳濃度* (pmol/g)	1123.1	1200.2	926.0	1083.1	± 141.4
アンチピリン K_n (mL/g/分)	0.355	0.379	0.292	0.342	± 0.045
化合物 B の脳濃度* (pmol/g)	2725.9	3170.1	2147.0	2681.0	± 513.0
化合物 B K_n (mL/g/分)	0.090	0.104	0.071	0.088	± 0.017
処理2 基準物質+MAO阻害剤パルギリンと 共にかん流した化合物B	ラット1	ラット2	ラット3	平均±STD	
アテノロール血管空間 (μL/g)	16.59	13.69	10.89	13.72	± 2.85
アンチピリン脳濃度* (pmol/g)	833.1	914.3	918.0	888.5	± 47.9
アンチピリン K_n (mL/g/分)	0.282	0.309	0.310	0.300	± 0.016
化合物 B の脳濃度* (pmol/g)	3358.2	3655.8	3944.4	3652.8^	± 293.1
化合物 B K_n (mL/g/分)	0.110	0.120	0.129	0.120^	± 0.010

30

40

* 脳組織に入らなかった血管体積に残っている薬物について補正した。

^ 酵素阻害剤の非存在下、化合物 B の対応する値よりも有意に高かった ($p < 0.05$, 両側 t 検定)。

【 0 1 1 6 】

【表 6】

表5
化合物Aのアッセイ結果

処理1 基準物質と共にかん流した化合物A	ラット1	ラット2	ラット3	平均±STD	
アテノロール血管空間 (μL/g)	12.84	10.70	12.96	12.17	± 1.27
アンチピリン脳濃度* (pmol/g)	1426.6	1074.9	969.7	1157.1	± 239.3
アンチピリンK _n (mL/g/分)	0.463	0.349	0.315	0.376	± 0.078
化合物Aの脳濃度* (pmol/g)	6558.8	5279.1	4675.5	5504.5	± 961.7
化合物AK _n (mL/g/分)	0.236	0.190	0.168	0.198+	± 0.035
処理2 基準物質+CYP2D6阻害剤 キニジンと 共にかん流した化合物A	ラット1	ラット2	ラット3	平均±STD	
アテノロール血管空間 (μL/g)	13.18	17.93	15.23	15.45	± 2.38
アンチピリン脳濃度* (pmol/g)	977.7	1244.5	1151.8	1124.7	± 135.5
アンチピリンK _n (mL/g/分)	0.336	0.427	0.395	0.386	± 0.047
化合物Aの脳濃度* (pmol/g)	5574.4	6113.5	5721.1	5803.0	± 278.8
化合物AK _n (mL/g/分)	0.203	0.223	0.209	0.212	± 0.010

*脳組織に入らなかった血管体積に残っている薬物について補正した。

+阻害剤の非存在および存在下の化合物AのK_{i n}値間に有意な差は存在しなかった。

【0117】

分析的方法論

ブランク脳ホモジネート

ブランク脳ホモジネートを標準曲線およびQC調製のための希釈剤として使用するために調製した。2つのラット全脳を50mLの遠心管に入れた。これに、20:80 (v/v)メタノール/水(16mL)を添加した。次いで、VirSonic 100 Ultrasonic Cell Disruptorを使用して、脳をホモジナイズした。十分な量のホモジネートが生産されるまで、この手順を繰り返した。各ホモジナイズ生産物を50mL遠心管に合わせ、そして分析に必要とされるまで-80で凍結した。

【0118】

ラット左脳研究サンプルのホモジナイズ

左脳サンプルを解凍し、そしてそれらの重さを記録した。各サンプルに20:80 (v/v)メタノール/水(4mL)を添加した。次いで、VirSonic 100 Ultrasonic Cell Disruptorを使用して、各サンプルをホモジナイズした。ホモジナイズした後、各サンプルの体積を記録し、そしてサンプルを分析に必要とされるまで-80で凍結した。

【0119】

化合物AおよびBのプレ研究バリデーション

ラット脳ホモジネートからの化合物AおよびBの抽出物についての正確さ (accuracy) および精度 (precision) を決定するために、分析方法を、試験1日前のバリデーション (one-day pre-study validation) にかけた。以下に概略が説明される方法論を使用して、単一標準曲線および3つの品質管理レベル各々の6回の複製 (合計18) を抽出し、分析した後サンプル分析を研究した。

【0120】

標準サンプルおよび品質管理サンプルの調製

10

20

30

40

50

脳ホモジネートサンプル中の化合物A、化合物B、アテノロール、およびアンチピリンの濃度を測定するために、標準をブランクラット脳ホモジネートで調製した。プラスチックチューブを全工程に使用した。標準を連続希釈法により濃度1.0、0.5、0.25、0.10、0.050、0.025、0.010、または0.005 μM で調製した。品質管理サンプルをまた0.50、0.10、および0.010 μM で調製した。化合物Bは個別に分析したが、化合物A、アテノロール、およびアンチピリンは同時分析するために一緒にプールした。脳標準サンプルおよび品質管理サンプルを脳サンプルと同一に処理した。

【0121】

脳ホモジネートサンプルのサンプル調製

10

化合物B

脳標準、品質管理サンプル、および化合物Bについての研究サンプルの抽出を、96ウェルプレート形式でTomtec Quadra 96 - Model 320液体ハンドリングシステムで行った。脳サンプル(200 μL)を96ウェルプレートにロードし、次いでSirocco Protein Precipitation Plate (Waters Corporation)中の純粋なアセトニトリル(400 μL)に移した。得られた懸濁液を混合し、次いで真空を用いて清潔な96ウェル回収プレート内に濾過した。次いで、得られた濾液のアリコート(200 μL)を分析のためにプラスチックHPLCバイアルに移した。

【0122】

20

化合物A、アテノロール、およびアンチピリン

脳標準、品質管理サンプル、ならびに化合物A、アテノロール、およびアンチピリンについての研究サンプルの抽出を、96ウェルプレート形式でTomtec Quadra 96 - Model 320液体ハンドリングシステムで行った。脳サンプル(200 μL)を96ウェルプレートにロードし、次いでSirocco Protein Precipitation Plate (Waters Corporation)中の内部標準(100 ng/mL Pindolol)を含むアセトニトリル(400 μL)に移した。得られた懸濁液を混合し、次いで真空を用いて清潔な96ウェル回収プレート内に濾過した。次いで、得られた濾液を窒素下、37℃で乾燥状態までエバポレートした。得られた残留物を水(200 μL)で再構成した。次いで、サンプルを混合し、遠心分離し、そして分析のためにプラスチックHPLCバイアルに移した(100 μL)。

30

【0123】

全ての動物において、アテノロール(脳を透過しない化合物)でマークした血管空間は、脳組織(20 $\mu\text{L/g}$)を上回らなかった。これらの結果は、かん流の間、血液脳関門特性を維持していたことを示す。さらに、アンチピリン(anipyridine)(高脳透過可能性を有する薬物)の平均 K_{in} 値は、全ての実験群において、1分当たり脳組織1g当たり0.30~0.39 mLの範囲で一貫していた。アンチピリンのこれらの K_{in} 値は、脳かん流技術を使用して記録され、典型的に得られているものに類似する[Youdim et al., Flavonoid permeability across an in situ model of the blood-brain barrier, Free radic Biol med, 36:592-604, 2004(このような教示に関して参照により本明細書に加入される)を参照のこと]。

40

【0124】

両方の試験化合物は、酵素阻害剤の非存在および存在下の両方において、共かん流した(co-perfuse)アンチピリンよりも低い K_{in} 値を有した。図5および6を参照のこと。化合物AおよびBの K_{in} 値は、CNSを実質的に透過しない薬物について記録されているものよりも100倍より高い[Murakami et al., Comparison of blood-brain barrier permeability in mice abd rats using in situ brain perfusion techniques, Am J Physiol Heart Ci

50

rc Physiol 279:H 1022-1028, 2000 (このような教示に関して参照により本明細書に加入される)を参照のこと]。従って、化合物AおよびBは、脳を透過する良好な可能性を有するが、アンチピリンの可能性よりも低い。さらに、キニジンの非存在下での化合物Aの平均 K_{in} 値は、パルギリンの非存在下での化合物Bのものよりも高かった。従って、化合物Aは、おそらく化合物BよりもCNSを透過するより高い本質的可能性を有する。

【0125】

MAO阻害剤パルギリンの存在下、化合物Bの平均脳濃度および K_{in} 値は、阻害剤の非存在下での値と比較して有意に増加した(図5)。従って、化合物Bの脳透過は、MAO媒介分解により制限されるようである。化合物Bの結果と対照的に、化合物AとCYP2D6阻害剤キニジンとの共かん流は、化合物Aの脳透過または K_{in} 値に影響を与えなかった(図6)。従って、化合物Aの脳透過は、おそらくCYP2D6媒介分解によっては制限されない。

10

【0126】

実施例4：化合物AおよびBの脳対血漿比

研究目的

この研究の目的は、雄のSprague-Dawleyラットに強制経口投与、または鼻腔内投与した後の化合物Aおよび化合物Bの脳対血漿比を決定することであった。化合物Bの脳対血漿比に対するMAO阻害剤、パルギリンの影響をまた評価した。

【0127】

20

研究計画および方法論

材料

化合物AおよびBをTargacept, Inc. (Winston Salem, NC)より入手した。アテノロールおよびパルギリン(MAO阻害剤)をSigma-Aldrich (St. Louis, MO)から得た。

【0128】

動物および投与溶液

この研究に使用された動物は、Hilltop Lab Animals, Scottsdale, PAから入手したSprague-Dawleyラット(体重約200~400グラム)であった。8つの処理群に各々9匹のラットを使用した(研究計画、表6を参照のこと、)。到着次第、ラットを無作為に処理群に分け、そして少なくとも24時間順応させた。動物を1ケージ当たり最大3匹収容し、そしてケージのラベルにより識別した。シングルルームをこの研究に使用した。動物に水および市販の齧歯動物用の餌を随意に与えた。研究の最低12時間前および研究の間、動物に食べ物を与えず、そして投与4時間後に戻した。研究の間、水は随意に与えた。

30

【0129】

全ての投与溶液を、pH 7.4の等張PBS(リン酸緩衝生理食塩水)緩衝液で調製した。投与溶液の濃度は、LC/MS/MSにより測定した。これらは表7に示される。実験の日に、試験化合物の投与30分前に、各ラットに10mg/kgの用量でアテノロールを強制経口投与した。試験化合物(化合物Aまたは化合物B;パルギリンと共に、またはパルギリンなしで)を各々強制経口投与または鼻腔内投与した。鼻腔内投与のために、動物を投与前にCO₂で麻酔し、そして溶液をピペットから液滴で投与した。

40

【0130】

【表 7】

表6
研究計画

群	試験化合物	投与経路	試験化合物の用量 (mg/kg)	試験化合物の投与溶液 (mg/mL)	試験化合物の投与体積 (mL/kg)	アテノロール ¹ の用量 (mg/kg)
1	化合物B	OG	10	2	5	10
2	化合物B	IN	0.1	2	0.05	10
3	化合物B	IN	1.0	20	0.05	10
4	化合物B+ パルギリン ²	IN	0.1	2	0.05	10
5	化合物B+ パルギリン ²	IN	1.0	20	0.05	10
6	化合物A	OG	5.0	2	2.5	10
7	化合物A	IN	0.1	2	0.05	10
8	化合物A	IN	1.0	20	0.05	10

10

20

¹試験化合物の投与 30 分前に、アテノロールを各動物に 1 mL/kg の投与体積で強制経口投与した。²パルギリン (MAO阻害剤) を 1 mL/kg の投与レベルで共投与した。

【 0 1 3 1 】

【表 8】

表7
投与溶液

分析物	群	標的濃度 (mg/mL)	測定された投与溶液濃度 (mg/mL)
化合物B	1,2	2	21
	3	20	21.6
	4	2	22
	5	20	21.4
化合物A	6,7	2	1.9
	8	20	20.0
アテノロール	1-8	10	8.6

30

40

【 0 1 3 2 】

サンプル回収

各処理群について、脳および血漿のサンプルを、投与の 10、30 および 60 分後に回収した。血液サンプルをヘパリン化チューブに入れ、そして 13,000 rpm で 5 分間回転させた。血漿をポリエチレンチューブに入れ、そして凍結させた (-60 ~ -80)。脳サンプルもまた冷凍チューブに入れ、そして凍結させた (-60 ~ -80)。サンプルは後続処理の間、冷凍したままにした。

【 0 1 3 3 】

50

分析方法論

ブランク脳ホモジネート

ブランク脳ホモジネートを標準曲線およびQC調製のための希釈剤として使用するために調製した。2つのラット全脳を50 mLの遠心管に入れた。これに、20:80 (v/v) メタノール/水 (16 mL) を添加した。次いで、VirSonic 100 Ultrasonic Cell Disruptorを使用して、脳をホモジナイズした。十分な量のホモジネートが生産されるまで、この手順を繰り返した。ホモジナイズした各々の生産物を50 mL遠心管に合わせ、そして分析に必要とされるまで-80 で凍結した。

【0134】

10

ラット脳研究サンプルのホモジナイズ

脳サンプルを解凍し、そして重さを量った。十分な量のメタノール (20%水溶液) を各サンプルに添加して脳組織1 g当たり4 mLにし、そしてVirSonic Ultrasonic Cell Disruptor 100 (VirTis) を用いる超音波処理を使用して混合物をホモジナイズした。ホモジナイズした後、各サンプルの体積を記録し、そしてサンプルを分析まで-80 で凍結した。

【0135】

標準サンプルおよび品質管理サンプルの調製

脳ホモジネートサンプル中の化合物A、化合物B、およびアテノロールの濃度を測定するために、ブランクラット脳ホモジネートまたは抗凝血剤 (anticoagulant) としてヘパリンナトリウムを含むプールラット血漿でそれぞれ標準を調製した。プラスチックチューブを全工程に使用した。標準を連続希釈法により濃度1000、500、250、100、50、10、5および1 ng/mLで調製した。品質管理サンプルをまた500、100、および5 ng/mLで調製した。化合物Bは個別に分析したが、化合物Aおよびアテノロールは同時分析するために一緒にプールした。脳標準サンプルおよび品質管理サンプルを試験化合物サンプルと同一に処理した。

20

【0136】

サンプル抽出

化合物B

脳標準、品質管理サンプル、および化合物Bについての研究サンプルの抽出を、96ウェルプレート形式でTomtec Quadra 96 - Model 320液体ハンドリングシステムで行った。脳サンプル (200 μ L) を96ウェルプレートにロードし、次いでSirocco Protein Precipitation Plate (Waters Corporation) 中の純粋なアセトニトリル (内部標準として10 ng/mLのニコチンを含む) (400 μ L) に移した。得られた懸濁液を混合し、次いで真空を使用して清潔な96ウェル回収プレート内に濾過した。次いで、得られた濾液のアリコート (200 μ L) を分析のためにプラスチックHPLCバイアルに移した。

30

【0137】

血漿標準、品質管理サンプル、および化合物Bについての研究サンプルの抽出を、96ウェルプレート形式でTomtec Quadra 96 - Model 320液体ハンドリングシステムで行った。血漿サンプル (50 μ L) を96ウェルプレートにロードし、次いでSirocco Protein Precipitation Plate (Waters Corporation) 中の純粋なアセトニトリル (内部標準として10 ng/mLのニコチンを含む) (150 μ L) に移した。得られた懸濁液を混合し、次いで真空を用いて清潔な96ウェル回収プレート内に濾過した。次いで、得られた濾液のアリコート (80 μ L) を分析のためにプラスチックHPLCバイアルに移した。

40

【0138】

化合物Aおよびアテノロール

脳標準、品質管理サンプル、および化合物Aおよびアテノロールについての研究サンプルの抽出を、96ウェルプレート形式でTomtec Quadra 96 - Model

50

320 液体ハンドリングシステムで行った。脳サンプル (200 μ L) を 96 ウェルプレートにロードし、次いで Sirocco Protein Precipitation Plate (Waters Corporation) 中の内部標準 (100 ng/mL Pindolol) を含むアセトニトリル (400 μ L) に移した。得られた懸濁液を混合し、次いで真空を用いて清潔な 96 ウェル回収プレート内に濾過した。次いで、得られた濾液を窒素下、37 で乾燥状態までエバポレートした。得られた残留物を水 (200 μ L) で再構成した。次いで、サンプルを混合し、遠心分離し、そして分析のためにプラスチック HPLC バイアルに移した (100 μ L)。

【0139】

血漿標準、品質管理サンプル、および化合物 A および アテノロールについての研究サンプルの抽出を、96 ウェルプレート形式で Tomtec Quadra 96 - Model 320 液体ハンドリングシステムで行った。血漿サンプル (50 μ L) を 96 ウェルプレートにロードし、次いで Sirocco Protein Precipitation Plate (Waters Corporation) 中の内部標準 (100 ng/mL Pindolol) を含むアセトニトリル (150 μ L) に移した。得られた懸濁液を混合し、次いで真空を用いて清潔な 96 ウェル回収プレート内に濾過した。次いで、得られた濾液を窒素下、37 で乾燥状態までエバポレートした。得られた残留物を水 (100 μ L) で再構成した。次いで、サンプルを混合し、遠心分離し、そして分析のためにプラスチック HPLC バイアルに移した (100 μ L)。

【0140】

方法バリデーションおよび脳における校正範囲の拡大

脳ホモジネート中の化合物 A および B の測定方法を、約 200 ng/mL ~ 1 ng/mL の範囲にわたり、前の研究において上記したように予めバリデーションを行った。この研究のために、この校正範囲を 1000 ng/mL まで拡大し、そしてこのより高い校正レベルでの精度を、各試験化合物について 6 つの高品質管理レベルの複製の分析により実証した。

【0141】

ラット血漿における化合物 A および B の部分的バリデーションは、プロトコルにおいて概説される全ての合否基準をパスした。

【0142】

結果

多くの脳サンプルが 1 ng/mL の定量下限以下であったため、化合物 B についての大多数の脳対血漿比が測定できなかった。強制経口投与後、2 つの脳対血漿比のみが、両方とも 30 分の時点で測定できた (平均値 = 0.22)。パルギリンと共にまたは単独で、0.1 mg/kg での鼻腔内投与後、全ての脳サンプルは、定量下限以下であった。パーギキリンを用いない、1 mg/kg での鼻腔内投与後、2 つの脳対血漿比のみが、両方とも 10 分の時点で測定できた (平均値 = 1.09)。パルギリンと一緒に、1 mg/kg での鼻腔内投与後、2 つの脳対血漿比のみが、10 分の時点 (平均値 = 0.89) および 30 分の時点 (0.21) で測定できた。脳対血漿値が不十分であるために、添加したパルギリンの効果は決定できなかった。

【0143】

対照化合物、アテノロールについての脳対血漿比は低く、そして 0.144 ~ 0.025 の範囲であった。これらの低い値は、血液脳関門の完全性 (integrity) が研究の生存中部分 (in-life portion) の全経過で維持されていたことを示す。

【0144】

化合物 A の結果を表 8 に示す。5 mg/kg での化合物 A の強制経口投与後、薬物レベルは、全ての時点で脳および血漿において検出可能であった。平均脳対血漿比は時間とともに増加し、10、30 および 60 分でそれぞれ 1.75、2.37 および 3.38 の値であった。

【 0 1 4 5 】

0 . 1 m g / k g での化合物 A の鼻腔内投与後、脳対血漿比は 3 匹の動物でのみ、2 匹は 1 0 分の時点 (平均値 = 2 . 2 1) で、および 1 匹は 3 0 分の時点 (5 . 5 2) で測定できた。

【 0 1 4 6 】

1 m g / k g での化合物 A の鼻腔内投与後、薬物レベルは、全ての時点で脳および血漿において検出可能であった。平均脳対血漿比は時間とともに増加し、1 0、3 0 および 6 0 分でそれぞれ 1 . 5 8、4 . 2 8 および 6 . 4 0 の値であった。

【 0 1 4 7 】

これらの実験は、化合物 A および化合物 B の鼻腔内投与が実際に可能であることを示した。血漿および脳の両方において、鼻腔内および経口投与の両方による暴露は、化合物 B よりも化合物 A の方がはるかに大きかった。化合物 A の脳対血漿比は、強制経口投与と対照的に、特により後の時点で鼻腔内投与の方が一般に大きかった。試験動物における鼻腔内投与は、スプレーの代わりに液滴によるものであった。アクセスした表面積の点から見て、鼻腔内投与が典型的な鼻腔内スプレーにより類似していることからより大きい血漿および脳暴露が期待される。

【 0 1 4 8 】

【表 9】

表 8

脳および血漿の濃度および化合物 A についての脳対血漿比

ラット 番号	群	投与 経路 mg/kg	時間 (分)	脳濃度 (ng/mL)	脳の 重さ (g)	脳体積 (mL)	脳濃度 (ng/g)	血漿 濃度 (ng/mL)	脳対 血漿比	平均比	SD	
1004		OG, 10	10	3.66	1.3	62	17.1	88.8	0.193			
1005		OG, 10	10	2.97	1.6	7.7	14.2	235	0.060	0.114	0.070	
1006		OG, 10	10	3.58	1.7	8.0	16.6	184	0.090			10
1007		OG, 10	30	BLOQ	1.8	7.8	ND	174	ND			
1008	1	OG, 10	30	2.04	1.5	7.2	9.6	216	0.044	0.042	NC	
1009		OG, 10	30	2.23	1.6	7.9	10.7	278	0.039			
1010		OG, 10	60	1.26	1.8	8.9	6.08	158	0.038			
1011		OG, 10	60	1.64	1.9	9.2	7.79	239	0.033	0.032	0.007	
1012		OG, 10	60	1.19	2.0	9.5	5.64	234	0.024			
1013		OG, 10	10	2.18	1.7	8.1	10.4	278	0.038			
1014		OG, 10	10	2.34	1.7	8.5	11.4	275	0.041	0.039	0.002	20
1015		OG, 10	10	1.04	1.8	8.6	5.04	133	0.038			
1016		OG, 10	30	1.10	1.8	8.6	5.24	189	0.028			
1017	2	OG, 10	30	2.11	1.8	8.6	10.1	257	0.039	0.033	0.006	
1018		OG, 10	30	3.34	1.7	8.0	16.0	507	0.032			
1019		OG, 10	60	BLOQ	1.8	8.6	ND	134	ND			
1020		OG, 10	60	2.81	1.7	8.4	13.9	531	0.026	0.029	NC	
1021		OG, 10	60	1.69	1.6	7.9	8.21	265	0.031			
1022		OG, 10	10	2.31	1.7	8.1	11.0	313	0.035			
1023		OG, 10	10	1.70	1.8	8.5	8.10	327	0.025	0.063	0.057	30
1024		OG, 10	10	6.77	1.8	8.3	31.9	249	0.128			
1025		OG, 10	30	1.97	1.9	8.9	9.45	167	0.057			
1026	3	OG, 10	30	9.95	1.9	9.0	47.6	261	0.183	0.091	0.080	
1027		OG, 10	30	2.22	2.1	10.0	10.6	319	0.033			
1028		OG, 10	60	3.94	1.8	8.1	18.2	638	0.028			
1029		OG, 10	60	2.22	1.8	8.9	10.7	398	0.027	0.027	0.001	
1030		OG, 10	60	2.88	1.9	9.0	13.3	523	0.026			

【表 10】

表8 (続き)

1031		OG,10	10	BLOQ	1.8	8.4	ND	152	ND			
1032		OG,10	10	1.76	1.8	8.5	8.54	340	0.025	0.025	NC	
1033		OG,10	10	1.34	1.8	8.5	6.45	258	0.025			
1034		OG,10	30	2.61	1.9	9.2	12.6	313	0.040			
1035	4	OG,10	30	1.52	1.9	8.9	7.20	288	0.025	0.033	0.008	
1036		OG,10	30	2.45	2.2	10.6	11.8	354	0.033			10
1037		OG,10	60	2.84	1.8	8.5	13.6	353	0.039			
1038		OG,10	60	1.74	1.7	8.3	8.26	227	0.036	0.036	0.003	
1039		OG,10	60	2.05	1.7	8.2	10.0	314	0.032			
1040		OG,10	10	1.17	2.0	9.3	5.56	222	0.025			
1041		OG,10	10	1.16	1.9	8.8	5.49	164	0.033	0.028	0.005	
1042		OG,10	10	1.27	1.8	8.6	6.06	248	0.024			
1043		OG,10	30	1.62	1.8	8.9	8.17	238	0.034			
1044	5	OG,10	30	3.10	1.9	9.1	14.9	666	0.022	0.056	0.048	
1045		OG,10	30	2.41	1.8	8.6	11.5	103	0.111			20
1046		OG,10	60	3.95	1.8	8.6	18.9	509	0.037			
1047		OG,10	60	3.75	1.8	8.8	18.0	585	0.031	0.034	0.003	
1048		OG,10	60	1.57	2.0	9.5	7.63	222	0.034			
1049		OG,10	10	3.62	1.9	9.4	17.5	496	0.035			
1050		OG,10	10	1.92	1.7	8.2	9.26	439	0.021	0.029	0.007	
1051		OG,10	10	2.14	1.8	8.8	10.3	351	0.029			
1052		OG,10	30	3.42	1.9	9.0	16.5	448	0.037			
1053	6	OG,10	30	2.94	1.8	7.8	12.8	404	0.032	0.032	0.004	30
1054		OG,10	30	2.31	1.8	8.8	11.3	391	0.029			
1055		OG,10	60	2.85	1.8	8.7	13.6	364	0.037			
1056		OG,10	60	5.25	1.8	8.2	24.6	895	0.027	0.036	0.008	
1057		OG,10	60	4.21	1.8	8.6	20.2	473	0.043			

【0150】

【表 1 1】

表 8 (続き)

1058		OG,10	10	3.96	1.7	7.6	18.1	681	0.027		
1059		OG,10	10	3.23	1.9	8.9	15.5	538	0.029	0.027	0.002
1060		OG,10	10	1.44	1.9	8.8	6.83	274	0.025		
1061		OG,10	30	2.24	1.8	8.5	10.7	353	0.030		
1062	7	OG,10	30	1.76	1.8	8.4	8.42	229	0.037	0.033	0.003
1063		OG,10	30	2.32	1.8	8.8	11.6	364	0.032		
1064		OG,10	60	2.53	1.8	8.9	12.2	488	0.025		
1065		OG,10	60	2.47	1.8	8.9	11.9	395	0.030	0.030	0.004
1066		OG,10	60	1.80	1.9	9.4	8.72	259	0.034		
1067		OG,10	10	3.81	1.8	8.8	18.3	645	0.028		
1068		OG,10	10	2.43	1.8	8.6	11.9	356	0.034	0.029	0.004
1069		OG,10	10	3.94	1.8	8.7	19.0	767	0.025		
1070		OG,10	30	3.22	1.7	8.3	15.4	471	0.033		
1071	8	OG,10	30	2.09	1.6	8.0	10.2	336	0.030	0.032	0.002
1072		OG,10	30	3.05	1.8	8.8	14.7	429	0.034		
1073		OG,10	60	3.51	1.9	9.1	16.9	473	0.036		
1074		OG,10	60	3.31	1.9	9.0	15.6	359	0.044	0.040	0.004
1075		OG,10	60	2.93	1.9	9.2	14.2	345	0.041		

10

20

BLOQ : 定量下限以下

ND : 検出されず

NC : 計算されず

* 1 mg/kg でパレギリンと共に共投与 (co-dose)

【 0 1 5 1 】

30

実施例 2 ~ 4 の要約

以上の実施例は、化合物 A [(2 S) - (4 E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン] および B [(E) - メタニコチン] の以下の能力を確立している : (i) 気道上皮の通過 ; (i i) 血液脳関門の通過 ; および (i i i) 鼻腔内投与経路による有利な暴露および脳対血漿比の確立。

【 0 1 5 2 】

実験動物において、(2 S) - (4 E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミンは、特に鼻腔内経路を経て、CYP2D6 (通常の薬の代謝酵素) の活性化により損なわれない様式で非常に有利な脳対血漿比をもたらす。一方、鼻腔内投与による有用な (E) - メタニコチン暴露の達成は、MAO 阻害剤の共投与の助けを得てなされる。

40

【 0 1 5 3 】

これらの鼻腔内実験は、他の粘膜投与法 (バッカルおよび舌下経路を含む) に十分に置き換えることができると期待できる。(2 S) - (4 E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - メトキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン、またはその塩、ならびに本明細書中に記載される種々の薬学的に受容可能な担体および添加剤を含む組成物は、鼻腔内、バッカル、または舌下手段により投与した場合、有効な薬剤となることが期待される。

【 0 1 5 4 】

実施例 5 : 化合物 C についての脳対血漿比

研究目的

50

この研究の目的は、雄の Sprague - Dawley ラットにおける強制経口投与または鼻腔内投与後の化合物 C、[(2 S) - (4 E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - イソプロポキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン] の脳対血漿比を測定することである。

【 0 1 5 5 】

研究計画および方法論

材料

化合物 C、[(2 S) - (4 E) - N - メチル - 5 - (3 - (5 - イソプロポキシピリジン) イル) - 4 - ペンテン - 2 - アミン] を Targacept, Inc. (Winston Salem, NC) より入手した。アテノロールを Sigma - Aldrich (St. Louis, MO) から得た。

10

【 0 1 5 6 】

動物および投与溶液

この研究に使用された動物は、Hilltop Lab Animals, Scottsdale, PA から入手した Sprague - Dawley ラット (体重約 200 ~ 400 グラム) であった。3つの処理群に各々9匹のラットを使用した (研究計画、表9を参照のこと)。到着次第、ラットを無作為に処理群に分け、そして少なくとも24時間順応させた。動物を1ケージ当たり最大3匹収容し、そしてケージのラベルにより識別した。シングルルームをこの研究に使用した。動物に水および市販の齧歯動物用の餌を随意に与えた。研究の最低12時間前および研究の間、動物に食べ物を与えず、そして投与4時間後に戻した。研究の間、水は随意に与えた。

20

【 0 1 5 7 】

全ての投与溶液を、pH 7.4の等張PBS (リン酸緩衝化生理食塩水) 緩衝液で調製した。投与溶液の濃度は、LC / MS / Mにより測定した。実験の日に、試験化合物の投与30分前に、各ラットに10mg / kgの用量でアテノロールを強制経口投与した。試験化合物 (化合物 C) を各々強制経口投与または鼻腔内投与した。鼻腔内投与のために、動物を投与前にCO₂で麻酔し、そして溶液をピペットから25μLの液滴で投与した。

【 0 1 5 8 】

【 表 1 2 】

30

表9

研究計画

処理群	試験化合物	投与経路	時点当たりの動物N	全動物数	用量 mg/kg	投与溶液濃度 mg/mL	投与体積 mL/kg	ビヒクル	血液&脳 サンプルング時点
1	化合物 C	OG	3	9	5	1	5	再蒸留水	10,30および60分
2		IN	3	9	1	8	0.125	再蒸留水	10,30および60分
3		IN	3	9	5	40	0.125	再蒸留水	10,30および60分

40

【 0 1 5 9 】

試験化合物の投与30分前に、アテノロールを各動物に投与体積1mL / kgで強制経口投与した。

【 0 1 6 0 】

各処理群について、脳および血漿のサンプルを、投与の10、30および60分後に回

50

収した。血液サンプルをヘパリン化チューブに入れ、そして13,000rpmで5分間回転させた。血漿をポリエチレンチューブに入れ、そして凍結させた(-60~-80)。脳サンプルもまた冷凍チューブに入れ、そして凍結させた(-60~-80)。サンプルを後続処理の間、冷凍したままにした。

【0161】

分析方法論

ブランク脳ホモジネート

ブランク脳ホモジネートを標準曲線およびQC調製のための希釈剤として使用するために調製した。2つのラット全脳を50mLの遠心管に入れた。これに、20:80(v/v)メタノール/水(16mL)を添加した。次いで、VirSonic 100 Ultrasonic Cell Disruptorを使用して、脳をホモジナイズした。十分な量のホモジネートが生産されるまで、この手順を繰り返した。ホモジナイズした各々の生産物を50mL遠心管に合わせ、そして分析に必要とされるまで-80で凍結した。

10

【0162】

ラット脳研究サンプルのホモジナイズ

脳サンプルを解凍し、そして重さを量った。十分な量のメタノール(20%水溶液)を各サンプルに添加して脳組織1g当たり4mLにし、そしてVirSonic Ultrasonic Cell Disruptor 100(VirTis)を用いる超音波処理を使用して混合物をホモジナイズした。ホモジナイズした後、各サンプルの体積を記録し、そしてサンプルを分析まで-80で凍結した。

20

【0163】

標準サンプルおよび品質管理サンプルの調製

脳ホモジネートおよび血漿サンプル中の化合物Cおよびアテノロールの濃度を測定するために、ブランクラット脳ホモジネートまたは抗凝血剤としてヘパリンナトリウムを含むプールラット血漿でそれぞれ標準を調製した。プラスチックチューブを全工程に使用した。標準を連続希釈法により濃度1000、500、250、100、50、10、5、および1ng/mLで調製した。品質管理サンプルをまた500、100、および5ng/mLで調製した。化合物Cおよびアテノロールは同時分析するために一緒にプールをした。脳標準および品質管理サンプルを試験化合物サンプルと同一に処理した。

30

【0164】

サンプル抽出

化合物Cおよびアテノロール

脳標準、品質管理サンプル、および化合物Cおよびアテノロールについての研究サンプルの抽出を、96ウェルプレート形式でTomtec Quadra 96-Model 320液体ハンドリングシステムで行った。脳サンプル(200μL)を96ウェルプレートにロードし、次いでSirocco Protein Precipitation Plate(Waters Corporation)中の内部標準(100ng/mL Pindolol)を含むアセトニトリル(400μL)に移した。得られた懸濁液を混合し、次いで真空(vacuumand)を用いて清潔な96ウェル回収プレート内に濾過し、分析のためにプラスチックHPLCバイアルに移した(100μL)。

40

【0165】

血漿標準、品質管理サンプル、および化合物Cおよびアテノロールについての研究サンプルの抽出を、96ウェルプレート形式でTomtec Quadra 96-Model 320液体ハンドリングシステムで行った。血漿サンプル(50μL)を96ウェルプレートにロードし、次いでSirocco Protein Precipitation Plate(Waters Corporation)中の内部標準(100ng/mL Pindolol)を含むアセトニトリル(150μL)に移した。得られた懸濁液を混合し、次いで真空を用いて清潔な96ウェル回収プレート内に濾過し、そして分析のためにプラスチックHPLCバイアルに移した(100μL)。

50

【 0 1 6 6 】

方法バリデーションおよび脳における較正範囲の拡大

脳ホモジネート中の化合物Cの測定方法を、約1000 ng/mL ~ 1 ng/mLの範囲にわたる間の部分的なバリデーションを行なった。

【 0 1 6 7 】

ラット血漿における化合物Cの部分的バリデーションは、プロトコルにおいて概説される全ての合否基準をパスした。

【 0 1 6 8 】

化合物Cの結果

全てのサンプルは、定量化可能な範囲内で残留物を含んでいた。分析の結果を表10に示す。

10

【 0 1 6 9 】

5 mg/kgの強制経口投与後、平均血漿レベルは、それぞれ、10、30および60分で312、578および155 ng/mLであった。平均脳レベルは、それぞれ、10、30および60分で、225、1167および571 ng/g、脳/血漿比0.80、2.2および3.5であった。5 mg/kgの鼻腔内投与後、平均血漿レベルは、それぞれ、10、30および60分で1463、421および155 ng/mLであった。平均脳レベルは、それぞれ、10、30および60分で、1753、1163および382 ng/g、脳/血漿比1.2、2.8および2.4であった。1 mg/kgの鼻腔内投与後、平均血漿レベルは、それぞれ、10、30および60分で、250、208および103 ng/mLであった。平均脳レベルは、それぞれ、10、30および60分で、136、95および50 ng/g、脳/血漿比2.0、2.8および2.4であった。

20

【 0 1 7 0 】

図7に示されるように、投与の10分後、5 mg/kgの用量についての脳レベルは経口投与よりも鼻腔内投与の方が7.8倍高かった。似たような傾向が、投与の10分後での血漿についての図8に見られ、鼻腔内は経口よりも4.7倍高かった。30および60分の時点で、5 mg/kgの2つの投与経路についての脳および血漿レベルは類似していた。5 mg/kgの2つの投与経路（鼻腔内/経口）についての脳対血漿比は、それぞれ、10、30および60分で1.5、1.3および0.7であった（図9）。

【 0 1 7 1 】

対照化合物、アテノロールの脳対血漿比は低く、そして0.136 ~ 0.035の範囲であった。これらの低い値は、血液脳関門の完全性が研究の生存中部分の全経過で維持されていたことを示す。

30

【 0 1 7 2 】

【表 13】

表 10

化合物Cの脳および血漿濃度ならびに脳対血漿比

5 mg/kg 経口投与

時間 (分)	脳濃度 (ng/mL)	脳の重さ (g)	脳の体積 (mL)	脳濃度 (ng/g)	血漿濃度 (ng/mL)	脳対 血漿比	平均比	SD
10	45.4	1.74	8.7	227	463	0.49	0.8	0.27
	37.2	1.85	9.3	186	188	0.99		
	52.5	1.69	8.5	263	285	0.92		
30	205	1.82	9.1	1025	443	2.31	2.21	0.5
	171	1.84	9.2	855	323	2.65		
	324	1.87	9.4	1620	969	1.67		
60	157	1.98	9.9	785	202	3.89	3.55	0.65
	132	1.74	8.7	660	167	3.95		
	53.7	1.88	9.4	269	96	2.8		

1 mg/kg 鼻腔内投与

ラット 番号	時間 (分)	脳濃度 (ng/mL)	脳の重さ (g)	脳の体積 (mL)	脳濃度 (ng/g)	血漿濃度 (ng/mL)	脳対 血漿比	平均比	SD
10	10	47.6	1.8	9	238	88.3	2.7	1.97	0.63
11		56.8	1.77	8.9	284	183	1.55		
12		45.6	1.81	9.1	228	136	1.68		
13	30	43.7	1.71	8.6	219	78.7	2.78	2.27	0.55
14		39.9	1.74	8.7	200	118	1.69		
15		40.9	1.88	9.4	205	86.8	2.36		
16	60	17.7	1.88	9.4	89	46	1.92	2.12	0.39
17		24.6	1.8	9	123	66	1.86		
18		19.4	1.8	9	97	37.8	2.57		

【 0 1 7 3 】

【表 14】

表10 (続き)

5mg/kg 鼻腔内投与

ラット 番号	時間 (分)	脳濃度 (ng/mL)	脳の重さ (g)	脳の体積 (mL)	脳濃度 (ng/g)	血漿濃度 (ng/mL)	脳対 血漿比	平均比	SD
19	10	269	1.7	8.5	1345	1120	1.2	1.2	0.22
20		447	1.87	9.4	2235	1570	1.42		
21		336	1.81	9.1	1680	1700	0.99		
22	30	327	1.85	9.3	1635	621	2.63	2.78	0.75
23		243	1.75	8.8	1215	339	3.58		
24		128	1.88	9.4	640	303	2.11		
25	60	69	1.81	9.1	345	170	2.03	2.41	0.73
26		114	1.86	9.3	570	175	3.26		
27		46.3	1.87	9.4	232	119	1.95		

5mg/kg IN / 5mg/kg PO			
	脳	血漿	比
10分	7.8	4.7	1.5
30分	1.0	0.7	1.3
60分	0.7	1.0	0.7

【0174】

化合物Cの結論

脳および血流中への鼻腔内吸収は、経口投与よりも非常に速かった。より高い脳対血漿比が、10および30分で経口よりも鼻腔内投与を通じて達成された。

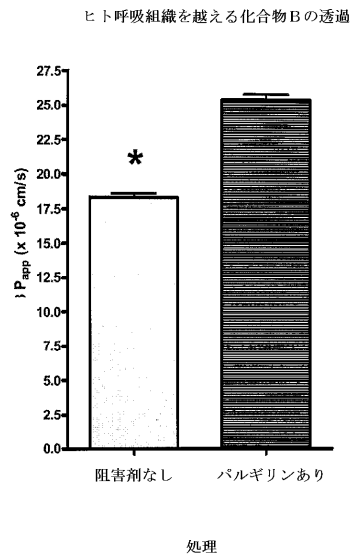
【0175】

これらの鼻腔内実施例は、他の粘膜投与法（バツカルおよび舌下経路を含む）に十分に置き換えられることが期待できる。（2S）-（4E）-N-メチル-5-（3-（5-イソプロポキシピリジン）イル）-4-ペンテン-2-アミン、またはその塩、ならびに本明細書中に記載される種々の薬学的に受容可能な担体および添加剤を含む組成物は、鼻腔内、バツカル、または舌下手段で投与される場合、有効な薬剤となると期待される。

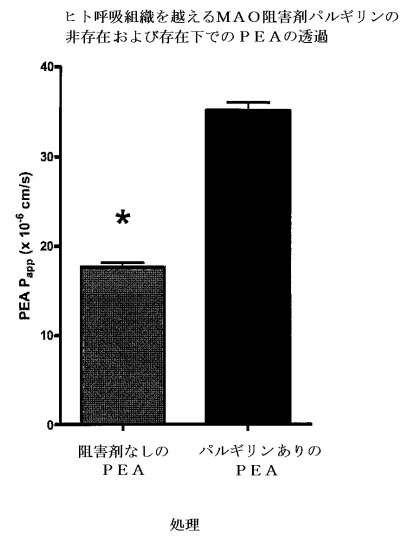
【0176】

本発明の特定の実施形態が開示され、詳細に説明されているが、本発明はそれらに限定されない。上の記述は本発明の例証として提供され、そして本発明の何らかの限定を構成するものとして解釈すべきでない。むしろ、改変は当業者には自明であり、そして本発明の趣旨から逸脱することがない全ての改変は添付した特許請求の範囲内に包含されるものとする。

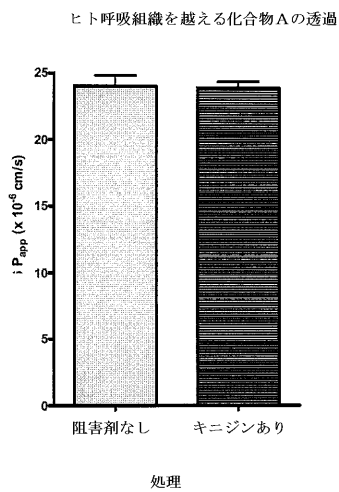
【図 1】



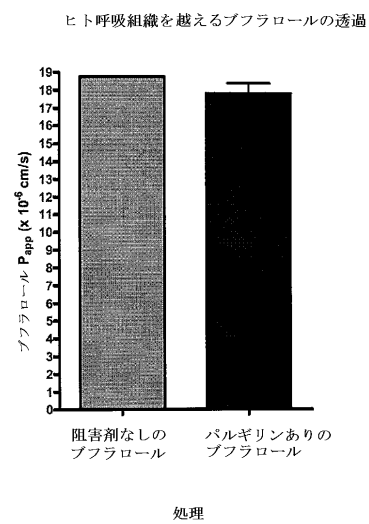
【図 2】



【図 3】

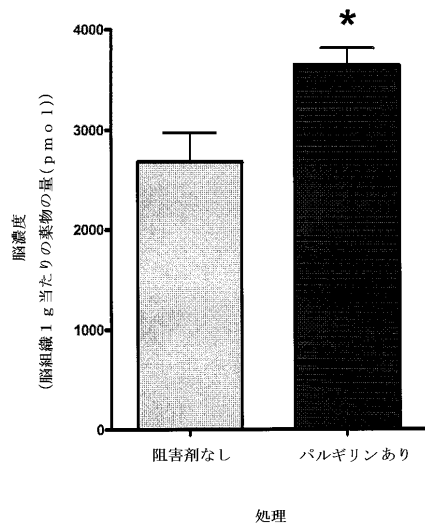


【図 4】



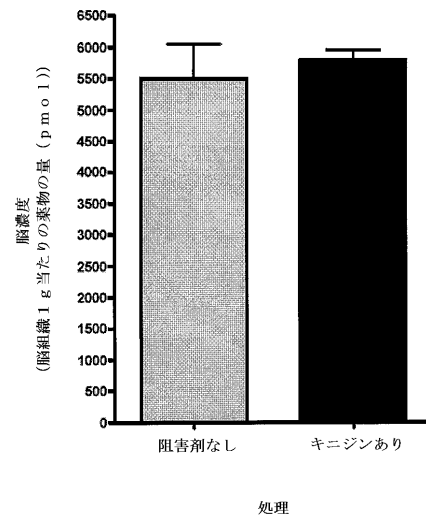
【図 5】

MAO阻害剤パルギリンの非存在および存在下での化合物Bの脳透過



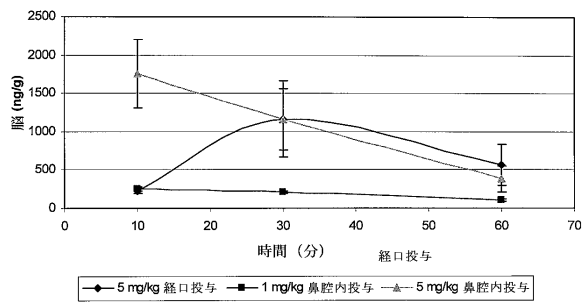
【図 6】

CYP2D6阻害剤キニジンの非存在および存在下での化合物Aの脳透過



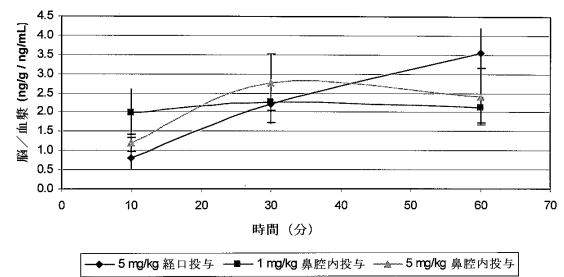
【図 7】

平均脳濃度



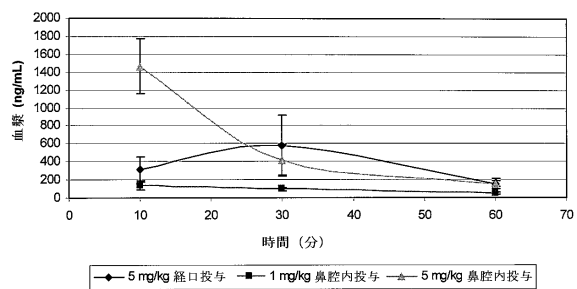
【図 9】

平均脳/血漿比



【図 8】

平均血漿濃度



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20

(72)発明者 メロアン・ベンケリフ

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 2 7 1 0 6 . ウィンストン - セイラム . ブランプトンコート 1
0 4

(72)発明者 ゲアリー・モーリス・ダル

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 2 7 0 2 3 . ルイスヴィル . シャロウフォードロード 6 0 2 5

(72)発明者 デイヴィッド・ムーア

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 2 7 0 0 6 . アドバンス . ブルックストーンドライヴ 1 7 3

(72)発明者 ジョン・ダブル・ジェイムズ

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 2 7 1 0 3 . ウィンストン - セイラム . メーブルウッドロード
2 4 1 0

審査官 安藤 公祐

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 5 3 0 8 2 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 4 0 6 8 0 (W O , A 1)

特表 2 0 0 6 - 5 1 1 4 8 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 6

A 6 1 K 9 / 0 8

A 6 1 K 9 / 1 2

A 6 1 K 9 / 1 4

A 6 1 K 9 / 2 0

A 6 1 K 9 / 4 8

A 6 1 K 9 / 5 0

A 6 1 K 9 / 7 0
A 6 1 P 1 / 0 4
A 6 1 P 3 / 0 4
A 6 1 P 9 / 0 6
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 9 / 1 2
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 0 4
A 6 1 P 2 5 / 0 8
A 6 1 P 2 5 / 1 4
A 6 1 P 2 5 / 1 6
A 6 1 P 2 5 / 1 8
A 6 1 P 2 5 / 2 0
A 6 1 P 2 5 / 2 2
A 6 1 P 2 5 / 2 4
A 6 1 P 2 5 / 2 8
A 6 1 P 2 5 / 3 0
A 6 1 P 2 5 / 3 4
A 6 1 P 2 9 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

P u b M e d