

(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2014-524924

(P2014-524924A)

(43) 公表日 平成26年9月25日 (2014.9.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	4 C 2 0 6
C 0 7 C 215/54 (2006.01)	C 0 7 C 215/54	4 H 0 0 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2014-521992 (P2014-521992)	(71) 出願人	390035404 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ベシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 8 アーヒエ ン、ツイーグレルストラーセ、6
(86) (22) 出願日	平成24年7月27日 (2012.7.27)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(85) 翻訳文提出日	平成26年1月27日 (2014.1.27)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/003186	(74) 代理人	100139527 弁理士 上西 克礼
(87) 国際公開番号	W02013/017233	(72) 発明者	ブロムスーフンケ・ペトラ ドイツ連邦共和国、5 2 1 4 6 ヴェルゼ ーレン、ゲルハルト・ハウプトマン・スト ラーセ、3 6
(87) 国際公開日	平成25年2月7日 (2013.2.7)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	61/513, 163		
(32) 優先日	平成23年7月29日 (2011.7.29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールのくも膜下投与または硬膜外投与

(57) 【要約】

本発明は、対象における疼痛管理を可能にする方法であって、組成物の投与が、対象において末梢性または上脊髄性に媒介されるいかなる副作用ももたらさない方法に関する。特に、本発明は、3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル] フェノールを、血小板がない腔内に投与する方法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩を含む組成物の治療有効量が、それを必要としている対象に、血小板が実質的にない腔内に投与されることを特徴とする、疼痛の局所的な治療または抑制において使用するための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【請求項 2】

前記組成物の投与が、末梢性にまたは脊柱上により媒介されるいかなる副作用ももたらさないことを特徴とする、請求項 1 に記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

10

【請求項 3】

前記対象がヒトであることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【請求項 4】

前記組成物が、前記対象のくも膜下腔内に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

20

【請求項 5】

前記組成物が、くも膜下ポンプによって投与されることを特徴とする、請求項 4 に記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【請求項 6】

前記ポンプが、対象に埋め込まれることを特徴とする、請求項 5 に記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【請求項 7】

前記組成物が、前記対象の硬膜外腔内に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

30

【請求項 8】

硬膜外カテーテルを介して投与されることを特徴とする、請求項 7 に記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【請求項 9】

前記硬膜外カテーテルが、永久的または一時的なカテーテルであることを特徴とする、請求項 8 に記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

40

【請求項 10】

前記組成物が、ポンプによって投与されることを特徴とする、請求項 7 に記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【請求項 11】

治療される前記疼痛が、出産に関連した疼痛である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一つに記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【請求項 12】

50

治療される前記疼痛が、慢性疼痛または癌性疼痛であることを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれか一つに記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【請求項 13】

前記組成物が、前記対象の硬膜外腔内またはくも膜下腔内に、単回ボース投与、間欠ボース投与および持続注入投与からなる群から選択される投与によって投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれか一つに記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【請求項 14】

前記組成物が、くも膜下腔における投与に好適な 1 種または複数の他の薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 4 に記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【請求項 15】

前記組成物が、硬膜外腔における投与に好適な 1 種または複数の他の薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 7 に記載の使用のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、疼痛の治療のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールのくも膜下投与または硬膜外投与に関する。

【背景技術】

【0002】

急性疼痛および慢性疼痛の治療は、医学においてきわめて重要である。現在、有効性の高いさらなる疼痛治療が世界的に必要とされている。急性疼痛および慢性疼痛の患者志向で意図的な治療（これは患者にとって好結果で満足な疼痛の治療を意味すると考えられている）のための処置が至急に必要とされていることは、実用的な鎮痛薬および痛覚についての基礎研究の分野で最近発行された多数の科学論文において報告されている。

【0003】

オピオイドは、疼痛の治療のための鎮痛薬として長年にわたって使用されてきたが、それらは、一連の副作用、例えば、嗜癖および依存性、呼吸抑制、胃腸抑制、悪心、嘔吐、尿貯留ならびに便秘を引き起こす。

【0004】

数百万人の人々が疼痛を患っている。疼痛は、頭痛、急性腰痛、および急性筋肉痛のように、軽症のこともあり、または、慢性疼痛のように、重症のこともある。慢性疼痛は、癌治療、HIV、糖尿病、または他の状態と関連していることもある。慢性疼痛は、治療するのが困難な場合もあり、多くの慢性疼痛患者は、彼らの疼痛が現在の疼痛薬で十分に調節されないこと、または彼らの薬が重大な関連した有害作用（例えば、悪心および嘔吐、依存性、耐性など）を有することを示している。慢性疼痛は、予想された治癒の期間を超えて続く疼痛である。急性疼痛は、一般に、限られた期間のものであり、それを誘発している刺激の除去後にまたすぐに鎮静する。

【0005】

慢性疼痛および急性疼痛と闘う際の一つの問題点は、副作用、特に、慢性疼痛および急性疼痛に対してきわめて有効な μ オピオイド、例えばモルヒネまたはフェンタニルなどの呼吸抑制である。残念なことに、オピオイドなしで疼痛を効果的に治療するのは不可能であることが多い。したがって、 μ オピオイドに典型的な呼吸抑制およびさらなる副作用の恐れのため、多くの場合、重症の疼痛において、例えば癌患者において、オピオイドが不

10

20

30

40

50

十分な程度までで使用される結果となる (Davisら、Respiratory Care Journal 1999、44 (1)) (非特許文献1)。

【0006】

慢性疼痛管理の問題に対処する試みの中で、くも膜下および硬膜外の注入ポンプおよびカテーテルが開発された。これらのモダリティは、オピオイド、局所麻酔薬および他の機構を有する薬剤を含む多様な液体鎮痛薬の間欠的、持続的、またはほぼ持続的な送達を目的としている。多くの注入ポンプは、全体として埋め込み可能であり、これは、外部のシステムの長期使用と比較したときに、感染のリスクを低下させるのを助ける。注入ポンプは、患者またはその臨床医が投与量または1日の送達スケジュールを調整することができるようにプログラム可能である場合もあり、変化する患者の要求を満たすのを助ける。

10

【0007】

オピオイドの硬膜外送達またはくも膜下送達は、末梢性または脊柱上性の機構を通して媒介されるオピオイド副作用 (例えば、便秘、胃腸の機能障害、悪心および嘔吐の構成要素、尿貯留の潜在的構成要素など) の発生率を低下させる可能性が高いという利点を有する。この意図にもかかわらず、現在までのところ、中枢神経系に限定されていて、それによって末梢性または脊柱上により媒介されるオピオイド副作用が生じうる可能性を排除するオピオイドはない。

【0008】

出産中に、多くの女性は、出産に関連した疼痛を予防するために、硬膜外カテーテルを介して局所麻酔薬とオピオイドとの組合せを投与される。硬膜外カテーテルを挿入するプロセスは、時に不注意で硬膜外の血管にカニューレを挿入する恐れがあり、これは、意図された硬膜外溶液の意図的でない全身投与をもたらす。

20

【0009】

未熟な乳児におけるオピオイドの使用は、特別な考慮および専門知識が必要とされる。新生児、特に、未熟児または神経異常もしくは肺疾患を有する新生児は、全身性のオピオイドが使用されたときに、無呼吸および呼吸抑制にかかりやすい (Purcell - Jonesら、The use of opioids in neonates. A retrospective study of 933 cases. Anaesthesia 1987; 42 (12): 1316 ~ 20) (非特許文献2)。これらの乳児の代謝は、排出半減期がより長く、血液脳関門がより透過可能であるように変化している (Collinsら、Fentanyl pharmacokinetics and hemodynamic effects in preterm infants during ligation of patent ductus arteriosus. Anesth Analg. 1985; 64 (11): 1078 ~ 80 (非特許文献3); Lynnら、Morphine pharmacokinetics in early infancy. Anesthesiology 1987; 66 (2): 136 ~ 9 (非特許文献4))。いずれの因子によっても、未熟な乳児は、与えられた用量について、成熟児または成人よりも高い脳内濃度のオピオイドを有する結果となる。送達プロセス中の不注意によるオピオイドへの母体の全身曝露により、呼吸抑制が生じる恐れがあり、新生児の蘇生が必要となりうる。

30

40

【0010】

したがって、オピオイドに関連した副作用を限定し、新生児が関与する場合により高い安全性の可能性を与える、疼痛の治療のための新しい医薬品が至急に必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Davisら、Respiratory Care Journal 1999、44 (1)

【非特許文献2】Purcell - Jonesら、The use of opioids in neonates. A retrospective study of

50

933 cases. Anaesthesia 1987; 42(12): 1316 ~ 20

【非特許文献3】Collinsら、Fentanyl pharmacokinetics and hemodynamic effects in preterm infants during ligation of patent ductus arteriosus. Anesth Analg. 1985; 64(11): 1078 ~ 80

【非特許文献4】Lynnら、Morphine pharmacokinetics in early infancy. Anesthesiology 1987; 66(2): 136 ~ 9

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、対象にオピオイド鎮痛を提供する方法であって、組成物の投与が、対象において末梢によりまたは脊柱上により媒介されるいかなる副作用ももたらさない方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

驚くべきことに、3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル]フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩は、対象において末梢性または脊柱上により媒介されるいかなる副作用も示すことなく、対象において疼痛を局所的に治療または抑制するのに、予想外にも特に有効であることが見出された。

20

【0014】

したがって、本発明は、それを必要としている対象において疼痛を局所的に治療または抑制する方法であって、前記対象に血小板がない腔内に、薬理的に有効な量の3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル]フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩を投与することを含み、それにより、前記投与が、対象において末梢性または脊柱上性のいかなる副作用ももたらさない方法に関する。

【0015】

この目的は、対象の硬膜外腔およびくも膜下腔において特異的な鎮痛作用を有する3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] - フェノールを含む組成物を提供することにより、本発明によってさらに達成される。この化合物は、疼痛、特に、慢性および/または非慢性の疼痛、ならびにさらに詳細には、硬膜外またはくも膜下のオピオイドが投与される、癌性疼痛または出産に関連した疼痛を含む、埋め込み可能な永久的または一時的なカテーテルを必要としている重症の慢性疼痛を局所的に治療または抑制するために使用することができる。

30

【0016】

この目的は、3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル]フェノールを含む本発明の組成物を対象のくも膜下腔内または硬膜外腔内に投与する方法を提供することによってさらに達成される。

40

【0017】

この目的は、対象の硬膜外腔内またはくも膜下腔内に、単回ボース用量、間欠ボース用量および持続注入用量からなる群から選択される用量を投与することによってさらに達成される。

【0018】

この目的は、くも膜下もしくは硬膜外のポンプまたはくも膜下もしくは硬膜外のカテーテルを使用して該組成物を投与することによって達成されうる。この目的は、永久的または一時的なカテーテルを使用することによっても達成されうる。また、この目的は、埋め込み可能なポンプを使用することによっても達成されうる。

【0019】

50

さらに、この目的は、該組成物を、単回ボース投与、間欠ボース投与または持続注入によって投与することによって達成されうる。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1は、くも膜下薬剤投与後のラットでの低強度テールフリック試験におけるビヒクル対照群と比較した3-[(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの効力の描写を示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

タペンタドール、すなわち、(-) - (1R, 2R) - 3 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル) - フェノールは、中等症から重症の急性疼痛または慢性疼痛の治療において有効な合成の中枢作用性鎮痛薬である。

10

【0022】

タペンタドールの鏡像異性体、(3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノール) は、独特な生物学的利用能を有することが驚くべきことに見出された。(3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノール) は、フェンタニルの効力と同様の効力を有し、この化合物が、急性疼痛の動物モデルにおいて脊髄内への局所注射後に抗侵害受容作用を誘導することが示された(例2を参照されたい)。しかし、3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル] フェノールは、この化合物が、きわめて急速な取り込みおよび血液の血小板において生じる硫酸化によってヒトの血液中で急速に代謝されるので、ヒトにおける適切な経口生物学的利用能または静脈内生物学的利用能を有していないことが驚くべきことに見出された。

20

【0023】

この独特な生物学的利用能は、多様な臨床局面において有用な特性を提供する。特に、この化合物は、経口のオピオイドを摂取することができず、くも膜下または硬膜外のオピオイド投与を必要とする対象を治療するのに有用である。例えば、出産中、女性に、硬膜外またはくも膜下のオピオイドを単独で、または局所麻酔薬と組み合わせて、投与することが多い。このように投与されたオピオイドは、硬膜外カテーテルの誤った留置を通して、または、母体の体循環に、より漏入しやすいフェンタニルもしくはスフェンタニルのような脂質溶解性のオピオイドを使用することにより、不注意に全身性に吸収される恐れがあり、したがって、送達中に経胎盤性に乳児に移動する恐れがある。まれな場合に、これにより、乳児において呼吸抑制が生じる恐れがあり、これは、乳児の蘇生を必要とする。この独特な生物学的利用能が有用になるはずである臨床局面のもう一つの例は、重症の慢性疼痛または癌性疼痛のために硬膜外カテーテルまたは埋め込まれたくも膜下ポンプを通してオピオイド治療を受けている対象においてである。したがって、この種の治療を受けている対象は、典型的には、末梢性または脊柱上性に媒介されるオピオイド副作用、例えば、便秘、胃腸の機能障害、悪心および嘔吐の構成要素、尿貯留の潜在的構成要素などの発生率を低下させるために治療される。

30

【0024】

本発明の化合物を使用することにより、血流に入るオピオイドに起因する副作用は、軽減または完全に排除されるはずである。一度、該化合物が血流に入ると、該化合物は、血小板によって急速に硫酸化され、したがって、不活化される。脳脊髄液(CSF)および硬膜外腔には血小板がないので、該化合物は、これらの腔内において作用が利用可能なままである。

40

【0025】

3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの投与に好適なのは、血小板による代謝がないまたは少ない腔もである。

【0026】

したがって、本明細書中に記載のような本発明の種々の実施形態は、血小板による代謝

50

がないまたは少ない腔内における 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩の使用にも関する。

【 0 0 2 7 】

これまでに、局所投与後に硬膜外腔またはくも膜下腔内にこのように限定される、既存のオピオイドは報告されていない。

【 0 0 2 8 】

要約すると、局所的な硬膜外またはくも膜下の投与は、全身性の生物学的利用能がないのと同時に、末梢性または脊柱上に媒介される典型的な全身性のオピオイド副作用、例えば、呼吸抑制、嗜癪、依存性、悪心、嘔吐、排便障害 / 便秘、および尿貯留などのない、有効な疼痛治療の選択肢を与える。

10

【 0 0 2 9 】

さらに、該方法は、送達中に経胎盤性に曝露することのない治療選択肢を提示し、新生児の安全性を確実にする。

【 0 0 3 0 】

3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールは、その全開示が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第 6 , 2 4 8 , 7 3 7 号に記載の方法を使用して作製することができる。

【 0 0 3 1 】

本発明の医薬組成物は、多様な経路を介した対象への投与用に製剤化することができる。本明細書中で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳動物、例えばヒト、または患者でありうる。本明細書中で使用される場合、「それを必要としている対象」という用語は、例えば、疼痛軽減を必要としている哺乳動物、疼痛軽減を必要としているヒト、または疼痛軽減を必要としている患者である。本発明の医薬組成物は、血小板がない腔内に組成物を導入するあらゆる経路を介した対象への投与用に製剤化することができる。例えば、投与は、くも膜下腔内、硬膜外腔内または脳室腔内に行うこともできる。

20

【 0 0 3 2 】

本発明の医薬組成物は、例えばカテーテル、もしくはポンプを用いるような持続注入によってくも膜下に、または単回ボーラス注射によってもしくは間欠ボーラス注射によってくも膜下に投与することができる。さらに、本発明の医薬組成物は、例えばカテーテル、もしくはポンプを用いるような持続注入によって、または単回ボーラス注射によってもしくは間欠ボーラス注射によって硬膜外に投与することもできる。

30

【 0 0 3 3 】

本明細書中で使用される場合、「間欠ボーラス注射」または「間欠ボーラス投与」という用語は、例えば、2 回以上の、しかし持続的でない、対象への医薬組成物の投与を含む。この間欠投与は、例えば、3 0 分毎、1 時間毎、2、3 時間毎、数時間毎、1 日毎、もしくは2 日毎、またはこれらの組合せでの該医薬組成物の投与であってもよい。

【 0 0 3 4 】

本発明の医薬組成物を持続注入によって投与するときには、埋め込み可能な送達装置、例えば、埋め込み可能なポンプを用いることもできる。本発明の範囲内で使用することができる送達装置の例としては、体内または頭蓋上で皮下に埋め込むことができ、それを通して治療薬が神経または脳に送達されうるアクセスポートを提供する装置などが挙げられる。送達は、埋め込まれたカテーテルを通して生じる。注入ポンプは、くも膜下ポンプ、硬膜外送達注入ポンプ、または患者調節鎮痛ポンプであってもよい。

40

【 0 0 3 5 】

本発明の医薬組成物は、実質的に純粋な立体異性体、特に、鏡像異性体もしくはジアステレオマーの形態で、または 1 S , 2 S 鏡像異性体もしくはジアステレオマーを主に含む立体異性体の混合物の形態で有利には投与される。

【 0 0 3 6 】

製剤によっては、本発明の医薬組成物は、好適な添加剤および / または賦形剤を含むこ

50

とが好ましい。本発明の目的に好適な添加剤および／または賦形剤としては、当業者に知られているガレン製剤の調製用のような物質がすべて挙げられる。これらの賦形剤および使用すべき量の選択は、該医薬組成物が投与される方法、ならびに対象の体重および状態に依存し、常用の実験法によって当業者により容易に決定されうる。

【 0 0 3 7 】

好適な添加剤および／または賦形剤の例としては、水、緩衝食塩水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、油、注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチル、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散化剤、懸濁化剤またはこれらの好適な混合物などが挙げられる。さらに、この化合物は、硬膜外腔またはくも膜下腔における投与に好適な局所麻酔薬または他の鎮痛薬と組み合わせて投与することができる。

10

【 0 0 3 8 】

対象に投与される活性成分の量は、対象の体重、投与の種類、治療される徴候、および疼痛の重症度に依存して異なる。

【 0 0 3 9 】

該活性成分は、1回用量のボラス注射での投与用、持続注入での投与用、または治療の過程の全体を通して間欠的に投与される単回用量としての投与用に製剤化することができる。最も有効な投与の手段および投与量を決定する方法は、当業者によく知られており、療法に使用される組成物、療法の目的、および治療される対象によって異なる。単回投与または多回投与は、治療する医師によって選択される用量のレベルおよびパターンで行われる。

20

【 0 0 4 0 】

活性成分が単回用量での投与、すなわち、ボラス注射用に、または治療の過程の全体を通して間欠的に投与される用量として、製剤化されるとき、対象の体重 1 k g あたり通常 1 m g 未満、好ましくは 5 0 0 μ g 未満、特に好ましくは 2 5 0 μ g 未満の活性成分が投与される。

【 0 0 4 1 】

活性成分が持続注入としての投与用に製剤化されるとき、1時間につき対象の体重 1 k g あたり通常 2 5 0 μ g 未満が投与され、より好ましくは1時間につき対象の体重 1 k g あたり 1 2 5 μ g 未満、さらにより好ましくは1時間につき対象の体重 1 k g あたり 7 5 μ g 未満が投与される。

30

【 0 0 4 2 】

本発明のもう一つの態様は、疼痛の局所的な治療または抑制において使用するための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩に関し、ここで、3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩を含む組成物の治療有効量が、それを必要としている対象に、血小板が実質的にない腔内に投与される。

【 0 0 4 3 】

疼痛を局所的に治療または抑制する方法に関して本明細書中に記載の種々の実施形態は、疼痛の局所的な治療または抑制において使用するための前述の 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩にも同様に適用される。

40

【 0 0 4 4 】

本発明のさらにもう一つの態様は、疼痛の局所的な治療または抑制のための医薬の製造のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩の使用に関し、ここで、3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩を含む組成物の治療有効量が、それを必要としている対象に、血小板が実質的にない腔内に投与される。

50

【 0 0 4 5 】

疼痛を局所的に治療または抑制する方法に関して本明細書中に記載の種々の実施形態は、医薬の製造のための 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩の前述の使用にも同様に適用される。

【 実施例 】

【 0 0 4 6 】

以下の例は、本発明の特定の好ましい実施形態および態様を実証およびさらに例示するために提供されているものであり、その範囲を限定するものとして解釈されるものではない。

10

【 0 0 4 7 】

例 1

3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル] フェノールの薬物動態プロファイル

*in vivo*での代謝クリアランスの異なる経路の可能性は、肝ミクロソームなどの細胞下画分を使用して、*in vitro*での基本的な酸化または抱合反応の割合を推定することによって調べることができる。3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールのミクロソームの酸化の割合がきわめて低くなることが示されることもありえたので、酸化的代謝がこの分子の重要な代謝クリアランス経路である可能性は低いと考えられた。3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの鏡像異性対掌体 (以下、3 - [(1 R , 2 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノール) についても、同様に低い割合のミクロソームの酸化が実証された。

20

【 0 0 4 8 】

ヒトを含む、大部分の種において、3 - [(1 R , 2 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの代謝クリアランスの主な経路は、グルクロン酸抱合であり、したがって、この経路が、3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールでも同様に優位である可能性がきわめて高いと考えられた。実際に、*in vitro*での調査により、2 種の鏡像異性体のグルクロン酸抱合の割合はきわめて類似していることが示された。したがって、ヒトにおける3 - [(1 R , 2 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル] フェノールの経口生物学的利用能は約 33 % であることが知られていたもので、ヒトにおける3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの経口生物学的利用能は同様であろうことが予想された。驚くべきことに、3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの経口生物学的利用能は、事実上ゼロであった。

30

【 0 0 4 9 】

静脈内投与後の 2 種の化合物の薬物動態の検査において、3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの排出の速度は、3 - [(1 R , 2 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールのもよりもかなり高く、総肝血流量のクリアランスの上で説明されうるものよりもさらに高いことが明らかになった。ヒトにおける3 - [(1 R , 2 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの排出半減時間は、約 3 . 2 時間である ; 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールのクリアランスが肝血流量によって限定される場合、2 . 2 時間の排出半減時間が予想されるはずである。実際に、3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの排出半減時間は、約 0 . 75 時間であった。

40

【 0 0 5 0 】

等用量の静脈内投与後、3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル

50

- 2 - メチルプロピル]フェノールおよび3 - [(1R, 2R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールの初期血漿中濃度は本質的に同一であり、2種の鏡像異性体が同様に分布していることが証明される。結果として、3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールの短い排出半減時間は、そのクリアランスが肝血流量の5倍で生じる場合にしか説明することができず、これにより、補助的な、おそらく非肝性の、クリアランス経路(単数または複数)が関与していることが示される。

【0051】

心拍出量の水準のクリアランスは、肺における大規模な代謝に起因しうる。その理由は、すべての心拍出量が、この器官を通過するからである。しかし、3 - [(1R, 2R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル]フェノールよりも3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールに適用されることが予想されうる既知の肺固有代謝クリアランス経路はないので、これは可能性が低い説明であるように思われた。

【0052】

残りの可能性は、その高いクリアランスが、血液自体において生じている立体選択的な生化学のプロセスによるものであるということであった。真実であれば、次に、3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールは、時間、濃度および温度に依存的な様式でヒトの全血によって代謝されるはずであるが、3 - [(1R, 2R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールはそうではないことが予想されるはずである。

【0053】

この仮説を試験するために、健常な志願者から血液を採取して、ヘパリン化し(最終ヘパリン濃度、15 U/ml)、1 μMの3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールまたは3 - [(1R, 2R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールと共にスパイクした。これを、回転撹拌器上で、閉じた試験チューブ内で37 °Cで混合した。一定の間隔で一定分量を取り出して、5000 gで5分間遠心処理し、上清を分析することにより、添加した化合物の損失の割合を決定した。

【0054】

25%のアンモニア水(50 μl/ml血漿)を添加することによって上清をアルカリ化して、内部標準と共にスパイクし、第三級ブチルメチルエーテル(血漿1 mlあたり2 ml)で2回抽出した。エーテル層を合わせて、窒素流中で乾燥させ、その後、150 μlのクロマトグラフィー緩衝液中に再構成させた(下記を参照されたい)。

【0055】

アッセイのすべての上清を、Inertsil 5 ODS 2カラム(250 × 4.6 mm)上で逆相HPLCによって分析した。このHPLCシステムは、DionexまたはGynkotekからの装置からなっていた。オートサンプラーは、GINA 50Tユニット(Gynkotek)であった;ポンプシステムは、タイプP580A LPG(Gynkotek)であった;カラムは、SHT 585ユニット(Gynkotek)を使用して30 °Cでサーモスタットされていた。溶出液を、一般に、RF2000検出器(Dionex)を使用して、215 nmでの励起後の300 nmの蛍光放出についてモニタリングした;励起および放出の波長は、3 - [(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールまたは3 - [(1R, 2R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールについて最適となるように選択した。Chromleonソフトウェア・バージョン6.11(Dionex)を使用してクロマトグラムを評価した。

【0056】

一般に、アイソクラティック溶媒混合物を使用して試料を溶出させた。ペンタンスルホン酸ナトリウムを1.92 g/l(10 mM)で溶解した= PSS;過塩素酸(PA)は

10

20

30

40

50

、60% w/vであった。900 mlのPSS、210 mlのメタノール、80 mlのテトラヒドロフラン、および0.1 mlのPAを含む混合物を作製して、一晚放置し、カラム上を通過させる前に脱気した。溶出液を、最初にUV検出器を通過させ、次に蛍光検出器に入れた。

【0057】

3 - [(1 R , 2 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの損失は認められなかった。対照的に、添加した3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの35%の直線状の損失が1時間の過程にわたって認められた。この値は、(予想されるグルクロン酸抱合率に加えて) ヒトの *in vivo* でのクリアランスを説明するのに必要な50% / 時間の補助的な損失ときわめて近い。同一の実験を室温 (24) で行ったときには、7%のみの損失が認められた ; 6 では損失が認められなかった。明らかに、関与しているプロセスは温度依存的であった。

10

【0058】

1 μ Mの3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールを超える濃度において、全血における純損失は準直線状であった。これにより、このクリアランスプロセスが酵素によるものであって、2 μ Mを超える濃度では明らかに飽和性であった - しかし、薬理的に適切な濃度 (< 1 μ M) ではそうではなかった - ことが示唆された。血液は、血漿、血漿酵素、および多様な血球型 (赤血球、白血球、血小板など) からなる。3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールは血漿に対して安定であることが予想され、証明された。血球型のうち、血小板は、スルホトランスフェラーゼである、SULT1A3において最も高い関連した酵素活性を有すると予想された。

20

【0059】

血小板濃縮血漿は、血液を、400 gで10分間遠心処理することによって調製することができる。それにより、より大きな細胞 (赤血球、白血球) が沈澱するからである。所定の容量の血液から得られた血小板濃縮血漿中でのインキュベーションにより、時間、濃度および温度に依存的な方式で、原容量の全血中でのインキュベーションにおいて認められたのと同等の量の (3 - [(1 R , 2 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールではなく) 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの損失を引き起こすことができた。これにより、損失が血小板のみによって引き起こされたことが示唆された。反応率が濃度依存性であったので、プロセスのK_mは、3.5 μ Mであると推定された。全血または血小板濃縮血漿との14C - 3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールのインキュベーション後、単一の反応生成物のみが認められ、これは、HPLC上で、合成の3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノール - 硫酸塩と等しく溶出された。

30

【0060】

血小板スルホトランスフェラーゼSULT1A3は、全身の生体アミン (ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン) を抱合し、それによってそれらを不活性化させる。これらの生体アミンは、多様な化合物によって阻害されうる特異的な輸送体によって血小板中に輸送される。3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの抱合の割合は、ドーパミン輸送の阻害剤 (コカイン、10 μ M ; ノミフェンシン、10 μ M ; アンフェタミン、100 μ M) によっても、ノルアドレナリン輸送の阻害剤 (フルオキセチン、10 μ M) によっても、セロトニン輸送の阻害剤 (デシプラミン、100 μ M) によっても影響されないことが示された。さらに、いかなる条件下でペレット化した血小板においても、3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノール - 硫酸塩の蓄積は認められなかった。結果として、3 - [(1 S , 2 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールの細胞内への取り込みも、抱合された代謝産物の送り出しも、これ

40

50

らの輸送体のいずれの援助も必要としないようである。

【0061】

血小板中に3-[(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノール - 硫酸塩の蓄積が認められなかったもので、それが血小板の機能に影響を及ぼしうる可能性は低い。反応の K_m (3.5 μM) は、生理学的に適切な濃度 (< 1 μM) を十分に超えるので、硫酸化の割合は、3-[(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノール濃度に直線的に関連することになる。さらに、それは、血液中の血小板数に比例することになる。これは、典型的には、 $1.5 \sim 3.0 \times 10^5$ 個/ μl であるが、血小板減少症では10分の1に減少していることもある；これは、骨髄疾患において、細胞静止薬もしくは放射線療法後に、または利尿薬、ペニシリンもしくはストレプトマイシンでの治療において生じうる。極度の血小板減少のある対象では、3-[(1R, 2R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールで認められるのと同等の割合で、3-[(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] - フェノールの代謝クリアランスが主にグルクロン酸抱合によって生じることになり、排出の半減時間が0.75時間から約3時間に延長されることが想定されうる。

10

【0062】

結論として、3-[(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] - フェノールは、血小板による硫酸化という、新規経路によって除去される。これにより、そのクリアランスの割合がきわめて高いことが保証され、これは、全身の中核的な薬理学的作用を引き起こしうる濃度までそれが全身に蓄積されるのを防ぐはずである。したがって、局所的に、特に低用量で、適用された場合、局所的な薬理学的作用のみが生じることになる可能性が高い。

20

【0063】

例2

急性侵害受容性疼痛の動物モデルにおけるくも膜下薬剤投与後の3-[(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノールの効力

ラットの脊髄内への局所的な薬剤適用後の低強度テールフリック試験において、3-[(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] - フェノールの抗侵害受容作用を評価した。

30

【0064】

材料および方法：

動物

商業的ブリーダー (Janvier, Le Genest St Isle, France) からの160匹の雄のSprague Dawleyラット (体重200~260g) を、標準化された以下の条件下で収容した：明/暗周期 (06.00~18.00時 明、18.00~06.00時 暗)；室温20~24；相対空気湿度35~70%；1時間あたり15回の換気、空気移動0.2m/秒未満。これらの動物に、水およびラット/マウス/ハムスター用に設計されているNohrlin (Bad Salzuflen, FRG) からの飼料を自由に与えた。これらを、Makrolonケージ4型内で6つの群で維持した。送達の日と試験の日との間には少なくとも5日間あった。

40

【0065】

実験の準備

この実験は、Rhema-Labor Technik (Hofheim/Ts., FRG) からのテールフリック装置を使用して行った。薬剤適用の前後に、放射熱ビームを、根元から約2~4cm離れたラットの尾の背側表面に集中させた。試験中、動物を拘束した。ランプのスイッチを入れてから尾の逃避までの潜時を測定した。放射熱ビームの強さは、4.5~9秒の予備試験平均値が各動物群で得られたような、最大値の40%に調整した。15秒以下の予備試験の潜時を示し、しかもその予備試験の値が2秒を超えて異なっていなかった動物のみを試験に使用した。組織損傷を回避するために、尾が逃避しな

50

った場合には、遅くとも30秒後に放射熱ビームのスイッチを切った。適用10、20、30、60、90および120分後に動物を試験した。3-[(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールのくも膜下投与は、軽いエーテル麻酔下でL1とL3との間に注射することによって行った。対照群は、0.9%の生理食塩水で処置した。

【0066】

データ解析

以下の式に従って、個々の潜時を、可能な最大効果の百分率(%MPE)として算出した：

$$\%MPE = (\text{潜時} - VTM) / (30 \text{ 秒} - VTM) * 100\%$$

VTM：予備試験平均値、30秒：カットオフ値。

【0067】

データは、それぞれの動物群の平均±標準誤差として表した。

【0068】

結果

3.15 μg / 匹のくも膜下(i.t.)投与後、3-[(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールは、図1に示されているように、長期持続性で適用20分後に59.71 ± 2.94 %MPEの最大に達する抗侵害受容作用を誘導した。

【0069】

尾の逃避の潜時は、可能な最大効果の百分率(%MPE)として表している。対照動物には、生理食塩水でi.t.注射を行った。データは、平均±標準誤差(n=10)として表している。

【0070】

上記の説明および例は、本発明を例示するために記載されているものにすぎず、限定することを意図するものではない。当業者であれば、本発明の趣旨および物質を組み込んでいる記載の実施形態の改変を思いつきうるので、本発明は、添付の特許請求の範囲およびこれらと同等のものの範囲内ですべての変形を含むように広く解釈されるべきである。

【0071】

現在特許請求している本発明のさらなる実施形態(emb)は以下の通りである。

【0072】

Emb-1. それを必要としている対象において疼痛を局所的に治療または抑制する方法であって、前記対象に、血小板がない腔内に、3-[(1S, 2S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールまたは生理学的に許容可能なその塩を含む組成物の治療有効量を投与することを含み、それにより、前記組成物の投与が、対象において末梢性または脊柱上性に媒介されるいかなる副作用ももたらさない方法。

【0073】

Emb-2. 前記対象がヒトである、emb-1の方法。

【0074】

Emb-3. 前記組成物が、対象のくも膜下腔内に投与される、emb-1または2の方法。

【0075】

Emb-4. 前記組成物が、くも膜下ポンプによって投与される、emb-3の方法。

【0076】

Emb-5. 前記ポンプが、対象に埋め込まれる、emb-4の方法。

【0077】

Emb-6. 前記組成物が、対象の硬膜外腔内に投与される、emb-1または2の方法。

【0078】

Emb-7. 前記組成物が、硬膜外カテーテルを介して投与される、emb-6の方法

10

20

30

40

50

。

【 0 0 7 9 】

E m b - 8 . 前記硬膜外カテーテルが、永久的または一時的なカテーテルである、e m b - 7 の方法。

【 0 0 8 0 】

E m b - 9 . 前記組成物が、ポンプによって投与される、e m b - 6 の方法。

【 0 0 8 1 】

E m b - 1 0 . 治療される前記疼痛が、出産に関連した疼痛である、e m b - 1 ~ 9 の方法。

【 0 0 8 2 】

E m b - 1 1 . 治療される前記疼痛が、慢性疼痛または癌性疼痛である、e m b - 1 ~ 1 0 の方法。

【 0 0 8 3 】

E m b - 1 2 . 該組成物が、対象の硬膜外腔内またはくも膜下腔内に、単回ボース投与、間欠ボース投与および持続注入投与からなる群から選択される投与によって投与される、e m b - 1 ~ 1 1 の方法。

【 0 0 8 4 】

E m b - 1 3 . 該組成物が、くも膜下腔における投与に好適な 1 種または複数の他の薬剤と組み合わせて投与される、e m b - 3 の方法。

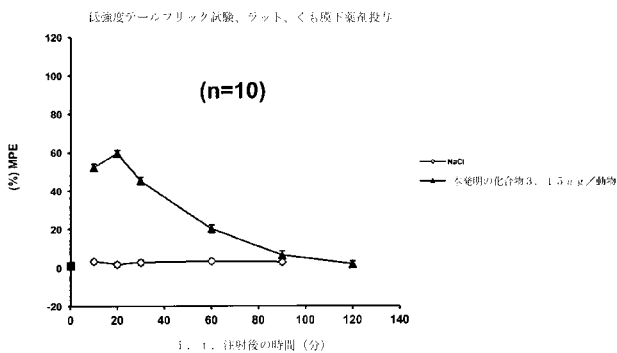
【 0 0 8 5 】

E m b - 1 4 . 該組成物が、硬膜外腔における投与に好適な 1 種または複数の他の薬剤と組み合わせて投与される、e m b - 6 の方法。

10

20

【 図 1 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/003186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/137 A61K45/06 A61P25/04 A61K9/00
ADD.

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)

A61K

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2007/254960 A1 (BLOMS-FUNKE PETRA [DE] ET AL) 1 November 2007 (2007-11-01) page 1, paragraphs [0002], [0007]-[0017] page 3, paragraphs [0038], [0043] page 4, paragraph [0057] claims 1, 2, 8, 15, 19, 24 ----- -/--	1-4, 12, 14 1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 application or patent 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

12 October 2012

Date of mailing of the international search report

23/10/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cielen, Elsie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/003186

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TZSCHENTKE T M ET AL: "Tapentadol hydrochloride: Analgesic mu-opioid receptor agonist noradrenaline reuptake inhibitor", DRUGS OF THE FUTURE 2006 ES LNKD- DOI:10.1358/DOF.2006.031.12.1047744, vol. 31, no. 12, 2006, pages 1053-1061, XP002438122, ISSN: 0377-8282 abstract page 1055, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 1 page 1056, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 2 tables III, IV page 1057, column 1, last paragraph - column 2, last paragraph page 1060, column 1, paragraphs 2, 4 -----	1-15
Y	US 2010/311842 A1 (CHRISTOPH THOMAS [DE] ET AL) 9 December 2010 (2010-12-09) page 1, paragraph [0009] - page 2, paragraph [0014] page 2, paragraph [0016]-[0018] page 4, paragraphs [0053]-[0054], [0060], [0064]-[0065] examples 0, 1, 2, 4 claims 1, 13, 14 -----	1-15
Y	US 2005/058706 A1 (BARTHOLOMAEUS JOHANNES [DE] ET AL) 17 March 2005 (2005-03-17) pages 1-2, paragraph [0017] page 2, paragraph [0026]-[0027] page 3, paragraph [0034]-[0036] example 9 claims 1, 11, 14, 24 -----	1-15
Y	WO 03/053427 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; FRIDERICHS ELMAR [DE]; STRASSBURGER WOLFGANG [D]) 3 July 2003 (2003-07-03) page 2, line 18 - page 3, line 13 page 4, lines 1-22 page 5, line 23 - page 6, line 11 page 7, lines 20-24 page 8, lines 16-25 page 12, lines 23-30 page 16, lines 1-6 claims 1, 3, 4 ----- -/--	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/003186

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	W0 2012/119728 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; CHRISTOPH THOMAS [DE]; INGHELBRECHT SABINE KARI) 13 September 2012 (2012-09-13) page 4, paragraphs 2, 4 page 8, paragraph 1 page 17, paragraphs 2, 8 page 18, paragraph 2 page 21, paragraph 5 page 26, paragraphs 2, 8-9 page 27, paragraph 3-8 examples 2-4 claims 1, 12, 14 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/003186

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007254960	A1	01-11-2007	NONE
US 2010311842	A1	09-12-2010	CA 2680771 A1 18-09-2008 DE 102007012165 A1 18-09-2008 EP 2117525 A1 18-11-2009 JP 2010520907 A 17-06-2010 US 2008269326 A1 30-10-2008 US 2010311842 A1 09-12-2010 WO 2008110323 A1 18-09-2008
US 2005058706	A1	17-03-2005	AR 036943 A1 13-10-2004 AT 303802 T 15-09-2005 BR 0213653 A 26-10-2004 CA 2464578 A1 01-05-2003 CN 1607947 A 20-04-2005 CO 5570662 A2 31-10-2005 DE 50204198 D1 13-10-2005 DK 1439829 T3 10-10-2005 EC SP045102 A 28-06-2004 EP 1439829 A1 28-07-2004 ES 2248622 T3 16-03-2006 HK 1068539 A1 21-04-2006 HU 0402104 A2 29-03-2005 IL 161587 A 24-12-2009 JP 4758064 B2 24-08-2011 JP 2005506367 A 03-03-2005 JP 2010280697 A 16-12-2010 MX PA04003742 A 23-07-2004 NO 2012007 I1 21-05-2012 NO 20041924 A 11-05-2004 NZ 532999 A 29-06-2007 PE 05272003 A1 26-07-2003 PT 1439829 E 30-11-2005 SI 1439829 T1 28-02-2006 US 2005058706 A1 17-03-2005 US 2012034304 A1 09-02-2012 WO 03035053 A1 01-05-2003 WO 03035054 A1 01-05-2003
WO 03053427	A1	03-07-2003	AU 2002361185 A1 09-07-2003 DE 10163421 A1 31-07-2003 WO 03053427 A1 03-07-2003
WO 2012119728	A1	13-09-2012	US 2012225951 A1 06-09-2012 WO 2012119728 A1 13-09-2012

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72)発明者 ソウンダース・デレク・ジョン

ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 2 アーヘン、フェルスターストラッセ、1 9

(72)発明者 ラング・エリック

アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0 8 5 3 6、ブレーンズボロ、アシュフォード・ドライブ、6 4

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 FA11 KA17 MA01 MA04 MA76 MA86 MA87 MA90

NA14 ZA08

4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BN30 BU36