

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4721517号  
(P4721517)

(45) 発行日 平成23年7月13日(2011.7.13)

(24) 登録日 平成23年4月15日(2011.4.15)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/5575 (2006.01)	A 61 K 31/5575
A 61 K 31/417 (2006.01)	A 61 K 31/417
A 61 K 31/472 (2006.01)	A 61 K 31/472
A 61 K 47/10 (2006.01)	A 61 K 47/10
A 61 K 47/18 (2006.01)	A 61 K 47/18

請求項の数 19 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-569817 (P2000-569817)
(86) (22) 出願日	平成11年9月17日 (1999.9.17)
(65) 公表番号	特表2002-524520 (P2002-524520A)
(43) 公表日	平成14年8月6日 (2002.8.6)
(86) 國際出願番号	PCT/US1999/021513
(87) 國際公開番号	W02000/015233
(87) 國際公開日	平成12年3月23日 (2000.3.23)
審査請求日	平成18年9月4日 (2006.9.4)
(31) 優先権主張番号	09/154,677
(32) 優先日	平成10年9月17日 (1998.9.17)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500368569 リプロス セラピューティクス インコーポレイテッド アメリカ合衆国 77380 テキサス ザ ウッドランズ スイート ビー-7 ティンバーロック プレイス 2408
(74) 代理人	100065868 弁理士 角田 嘉宏
(74) 代理人	100106242 弁理士 古川 安航
(74) 代理人	100108165 弁理士 阪本 英男
(74) 代理人	100110951 弁理士 西谷 俊男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】雄性勃起不全の処置のための組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

活性成分を含んでなる緩衝液を含む組成物であって、当該活性成分が、(1)フェントラミンまたは医薬上許容されるその塩、(2)アルプロスタジル、および、(3)任意の塩酸パパベリンを含み、および、当該緩衝液が、L-アルギニンおよびグリシンを含む、ことを特徴とする勃起不全を処置するための組成物。

## 【請求項 2】

メシル酸フェントラミンを含む請求項1に記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記緩衝液が、3~5のpH値を示す請求項1または2に記載の組成物。

10

## 【請求項 4】

前記L-アルギニンとグリシンが、1:20の重量比で存在する請求項1乃至3のいずれかに記載の組成物。

## 【請求項 5】

ベンジルアルコールとマンニトールとの混合物をさらに含み、かつ3~5のpH値を示す請求項3または4に記載の組成物。

## 【請求項 6】

メシル酸フェントラミン、アルプロスタジル、および、塩酸パパベリンの組み合わせを含み、かつL-アルギニンおよびグリシンを含む緩衝液をさらに含む、ことを特徴とする勃起不全を処置するための組成物。

20

**【請求項 7】**

メシル酸フェントラミン：塩酸パパベリン：アルプロスタジルの重量比率が、0.5：7.5：0.005～5：30：0.02である請求項6に記載の組成物。

**【請求項 8】**

メシル酸フェントラミン：塩酸パパベリン：アルプロスタジルの重量比率が、5：7.5：0.005である請求項6に記載の組成物。

**【請求項 9】**

メシル酸フェントラミン、塩酸パパベリン、および、アルプロスタジルの用量が、10 mg/mlまたはそれ以下のメシル酸フェントラミン、50 mg/mlまたはそれ以下の塩酸パパベリン、および、40 µg/mlまたはそれ以下のアルプロスタジルである請求項6に記載の組成物。  
10

**【請求項 10】**

メシル酸フェントラミン、塩酸パパベリン、および、アルプロスタジルの用量が、1～5 mg/mlのメシル酸フェントラミン、7.5～30 mg/mlの塩酸パパベリン、および、5～20 µg/mlのアルプロスタジルである請求項6に記載の組成物。

**【請求項 11】**

メシル酸フェントラミン、塩酸パパベリン、および、アルプロスタジルの用量が、5 mg/mlのメシル酸フェントラミン、7.5 mg/mlの塩酸パパベリン、および、0.005 mg/mlのアルプロスタジルである請求項6に記載の組成物。  
20

**【請求項 12】**

アルプロスタジルの用量が、0.5 mlの全量に対して5 µg/mlである請求項6に記載の組成物。

**【請求項 13】**

メシル酸フェントラミンの用量が、0.5 mlの全量に対して1.25 mg/mlである請求項6に記載の組成物。

**【請求項 14】**

0.5 mlの全量において血管作用成分をさらに含む請求項6乃至13のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 15】**

3～9のpH値を示す請求項6乃至14のいずれかに記載の組成物。  
30

**【請求項 16】**

pHが7である請求項6乃至14のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 17】**

請求項1乃至16のいずれかに記載の組成物と、医薬上許容されるキャリアまたは賦形剤とを含む、ことを特徴とする哺乳動物の勃起不全の治療剤。

**【請求項 18】**

前記哺乳動物が、ヒトである請求項17に記載の治療剤。

**【請求項 19】**

ヒトを除く雄性哺乳動物での勃起不全を処置する方法であって、当該哺乳動物に、薬理学的に有効量の請求項1乃至14のいずれかに記載の組成物を投与する、工程を含むことを特徴とする雄性哺乳動物での勃起不全を処置する方法。  
40

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、雄性勃起不全を処置する上で有用な、改良された医薬品組成物および処置方法に関する。特に、本発明は、-アドレナリンアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤およびプロスタグランジンという3つの医薬上活性な作用物質のうち1つまたはそれ以上を新規な緩衝液中に含む特定の製剤と、かかる製剤を哺乳動物（ヒトを含む）に投与して勃起不全を処置することについて開示するものである。

**【0002】**

50

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

勃起不全は普通にみられる医学的機能障害の1つであり、米国だけでも約2000万人の男性が勃起不全を抱えている。雄性勃起不全とは、性交に必要とされる十分な勃起が得られない、もしくは十分な勃起が維持できないことと定義されている（Impotence、National Institutes of Health Consensus Development Panel on Impotence Conference、JAMA 1993、270、83～90）。この状態を生む最大の原因は心血管疾患に関連した動脈の機能不全である。雄性勃起不全は、鬱や不安、自尊心の低下などに関連してくることが多く、生活の質に悪影響をおよぼす。このような雄性勃起不全が大きな臨床問題の代表となっているにもかかわらず、この状態の処置についてはいまだ問題があり意に満たないものである。

10

【0003】

現段階で利用できる最も観血性の低い治療法には、陰茎に真空吸引装置を使用して勃起を誘発する方法がある。陰茎の生理機能は、組織内にある深動脈に血流を流入させ、皮膚表面付近の血管から血液を流出させるというものである。陰茎軸部にプラスチック製の筒を被せ、真空ポンプを用いて陰茎からの静脈血流を制限することで、貯留した血液で陰茎海綿体組織が充血して勃起が起こる。一方患者からは、この装置が性行為の妨げになる、効果の持続時間が短い、長時間使用すると壊死など陰茎の組織への損傷が生じる可能性があるなどの不満がよくあげられている。

【0004】

勃起不全に対する別の処置方法に、陰茎プロステシス移植手術がある。この治療法では、外科手術によって機械的な装置を陰茎内部に埋め込む必要がある（Zumanowshkyに付与された米国特許第5,065,744号などを参照のこと）。装置は半剛性で曲がりやすい棒または流体を充填した管であることが多く、患者はこの装置によって勃起を得ることができる。この方法によって排尿や射精の機能に悪影響がおよんだり、オルガズムの達成に支障がでたりすることはないが、プロステシスの埋め込みに必要な外科手術が原因で、痛み、感染症、傷痕などが引き起こされる場合もある。

20

【0005】

陰茎勃起の生理学的機作に対する近年の認識から、勃起不全の処置に対する別の治療法が開発されつつある。予備調査によって、性的に興奮すると生殖器の神経末端および内皮細胞から周辺組織に一酸化窒素分子が放出されることが明らかになっている。これらの一酸化窒素分子が酵素グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリックグアノシンーリン酸（cGMP）が産生される。cGMPは周囲の環境での細胞内カルシウム濃度を低下させ、平滑筋細胞の弛緩を可能にする。陰茎では海綿体の平滑筋細胞が弛緩することで海綿体洞への流入血流量が増えるが、これによって海綿体内圧が高まり、結果として陰茎が硬直する。

30

【0006】

その後、cGMPの分解を阻害する薬理作用物質の中には、性的な刺激を受けている間の勃起反応を長くしたり増強したりできるものがあるのではないかという見解が生まれている。このような薬理作用物質の1つが医薬品のシルデナフィル（バイアグラ（商標名）、ファイザー社）であるが、これを経口服用することで、上記のような効果がいくらか認められている（Terrett,N.K.ら、Bioorg.Med.Chem.Lett.、1996、6、1819～1824）。

40

【0007】

別の手段での勃起不全の処置に利用できる、タイプの異なる経口療法として、-アドレナリンアンタゴニストのアティパメゾル（Farmos Orion社）、ドーパミンアゴニストのアポモルフィン（Pentech Pharmaceuticals）、ホスホジエステラーゼ阻害剤のシルデナフィル（Sildenafil、ファイザー社）、同じく-アドレナリンアンタゴニスト／血管拡張剤のフェントラミン製剤（パソマックス（商標名）、ゾナゲン社）などの中枢作用薬があげられる。このファミリーに属する医薬品は、動脈を膨張させると同時に陰茎組織（平滑筋細胞）を弛緩させることで陰茎に血液を貯留させ、勃起を起こすように作用するのではないかと思われる。しかしながら、経口療法の中には有効性および副作用の点で難がある

50

ものも存在する。したがって、このような場合には、陰茎自体に薬物を直接塗布／注射することで直接的に勃起不全を処置または勃起能を増大させる方がよい。これらの投与機序によって、薬物の必要用量を最小限に抑えられる可能性もある。

#### 【0008】

上述したような血管作用物質を投与するための別の経路の1つに、陰茎への経皮投与がある。アルプロスタジルという化合物（プロスタグランジンE1）が陰茎組織に吸収されるクリーム（MacroChem社）として処方されている。アルプロスタジルは、陰茎組織の特定の受容体と結合し、細胞内サイクリックアデノシンーリン酸（cAMP）濃度が上昇することが分かっている。その生理学的機作は、先に述べたcGMPでの場合と同様に、細胞質内での細胞内カルシウム量の減少と平滑筋細胞の弛緩を引き起こす。このような血管拡張作用によって動脈への血液流入速度が増し、陰茎内の洞が膨張する。これに続いて陰茎からの静脈血流出が制限され、陰茎が勃起する。他の血管作用物質に塩酸パパベリンがあるが、これは陰茎皮膚貼付用のパッチ（PharmaPatch、Pharmedia社）で処方され、上述した勃起時の機作と同じような機作でcGMP濃度を維持する非特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤として機能する。このような陰茎皮膚表面の外部処置には、性交時にパートナーが医薬品と接触して悪影響がおよぶ可能性があるという欠点がある。10

#### 【0009】

上述した薬理作用物質および投与経路は勃起不全を処置するための代表的な治療法であり、勃起不全を抱えている男性2000万人のうち約75～80%で良好な結果が得られるのではないかとみられる。しかしながら、残りの20～25%については別の処置が必要であり、これには尿道内注入療法および／または海綿体内注入療法が含まれることが多い。20

#### 【0010】

現在、FDAの承認を受けた注入療法には2通り（ファルマシア・アップジョン社のカベルジェクト（Caverject、登録商標）およびSchwartz Pharma社のエデックス（Edex、商標名））があり、いずれも活性成分としてアルプロスタジルを利用している。カベルジェクト（登録商標）は、乳糖、クエン酸ナトリウムおよびベンジルアルコールのベースに、活性成分であるアルプロスタジルを含有する凍結乾燥粉末として市場取引されている。このカベルジェクト（登録商標）を水で戻し、陰茎海綿体洞に注入する。同様にエデックス（商標名）も、アルプロスタジル、-シクロデキストリン、無水乳糖の3つを含有する凍結乾燥粉末である。同じように陰茎海綿体洞への注入前に水で戻す。アルプロスタジルの尿道挿入座薬（ミューズ（MUSE、商標名）、Vivus社）も最近市場に投入されたが、臨床結果は期待はずれであった（Biotech.Newswatch、1998年6月15日号第4～5頁）。勃起不全の男性すべてがアルプロスタジル療法だけに応答するわけではないのである。30

#### 【0011】

アルプロスタジルに対する応答のない個体を処置するために、Zorgniottiら（J.Urol.133:39～41(1985)、本願明細書に援用）は、塩酸パパベリンとメシリ酸フェントラミンとを併用して海綿体内注入すると一過性の陰茎勃起現象が急激に起こり、性的な刺激に応答して勃起する場合があることを示した。40

#### 【0012】

同様に、Althofら（J.Sex Marital Ther. 17(2):101～112(1991)）、本願明細書に援用）によって、塩酸パパベリンとメシリ酸フェントラミンを海綿体内注入すると、注入を行った患者の約84%で勃起能力が改善したという報告がなされた。しかしながら、この研究では患者の25%に線維化が発生し、30%に肝機能異常、19%に陰茎組織の傷が認められたため、研究の脱落率は高い（57%）。同じくメシリ酸フェントラミンと塩酸パパベリンの組み合わせを用いた別の研究では、併用剤の海綿体内注入によって注入を行った患者で顕著な陰茎線維腫症が認められた（Larsen,E.K.ら、J.Urol.137、292～293(1987)、本願明細書に援用）。

#### 【0013】

したがって、現在利用できる治療法に対する上述した欠点を最小限に抑える、勃起不全に50

に対する安全かつ効果的な代替処置が必要とされているのである。

#### 【0014】

##### 【課題を解決するための手段】

雄性勃起不全を処置するための組成物および方法が提供される。海綿体に注入すると、本発明の組成物は、陰茎を勃起させ、勃起を促進し、あるいは勃起を維持する助けになる。この組成物は、 $\beta$ -アドレナリンアンタゴニスト、プロスタグランジン、さらには任意にホスホジエステラーゼ阻害剤のうち、1種またはそれ以上を含む。好ましい $\beta$ -アドレナリンアンタゴニストとしては、メシル酸フェントラミンおよび塩酸フェントラミンの他、フェントラミンの他の医薬上許容されうる塩があげられる。好ましいホスホジエステラーゼ阻害剤としては、塩酸パパベリンがあげられる。シルデナフィル(Sildenafil、ファイザー)などのクラスVのホスホジエステラーゼ阻害剤が一層好ましい。アルプロスタジルが好ましいプロスタグランジンである。上述した医薬上活性な作用物質の医薬上許容されうる塩、水化物、半水化物、エステルまたは他の医薬上許容されうる形態も本発明の範囲に包含される。本発明の組成物はさらに、一酸化窒素合成酵素の基質1種またはそれ以上を含む緩衝液を含むものであってもよい。10

#### 【0015】

本発明の一実施形態は、メシル酸フェントラミンと、アルプロスタジルと、塩酸パパベリン(トリミックス)とを含む。好ましくは、トリミックスがさらに、一酸化窒素合成酵素の基質1種またはそれ以上を含む緩衝液を含む。好ましい緩衝液としては、グリシン、アルギニンおよびこれらの混合物があげられる。さらに一層好ましくは、緩衝液は、グリシン、L-アルギニン、マンニトール、ベンジルアルコールの混合物を水に溶解したものを受け含み、これを活性成分と混合するとpH約6~8の注入用混合物が得られる。別の実施形態は、メシル酸フェントラミンとアルプロスタジルとを含む。好ましくは、この実施形態はさらに上述した緩衝液を含む。20

#### 【0016】

上述した緩衝液はいずれも、他の製薬用賦形剤やキャリアなどを含むものであってもよい。上述した活性作用物質と本発明の緩衝液とを併用することによる利点の1つに、医薬上活性な作用物質の可溶性プロファイルが改善されるという点があげられる。また、緩衝液は酵素一酸化窒素合成酵素の基質になるが、これが勃起反応に何らかの役割を果たしていることが明らかになっているため、薬効を得るのに必要な容量を低くできる可能性がある。30

#### 【0017】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、非限定的な一例として、血管作用物質であるメシル酸フェントラミン、塩酸パパベリン、アルプロスタジル(またはこれらの血管作用物質の医薬上許容されうる塩)のうち1種またはそれ以上を含む、改良された組成物に関するものである。本発明の別の態様は、グリシン、L-アルギニンまたはグリシンとL-アルギニンとの混合物を含む緩衝液中に、パパベリン、フェントラミン、アルプロスタジルなどの血管作用物質を1種またはそれ以上含む組成物に関するものである。本発明の緩衝液中では血管作用物質の可溶性プロファイルが改善されるため、発明性のある組成物を使用することで、陰茎での線維化率が低減され、注入部位に血管作用物質が沈殿してデポが形成されることによる持続勃起症の出現率も低減される。理論にとらわれることなく、L-アルギニンまたは一酸化窒素合成酵素の他の基質が本発明の組成物中に存在すると、勃起不全を効果的に処置するに必要な活性作用物質の用量を低減できる場合があると思われる。40

#### 【0018】

-アドレナリンアンタゴニストとしてフェントラミンを使用した場合、特に、メシル酸フェントラミンまたは塩酸フェントラミンを使用した場合を例に、本発明について説明する。フェントラミンは、溶媒和化した形態で存在させてもよいし、半水化形態などの水化形態をはじめとする溶媒和化していない形態で存在させてもよい。一般に、水やエタノールなどの医薬上許容されうる溶媒を用いて溶媒和化した形態が、本発明の目的での溶媒和50

化していない形態に匹敵する。フェントラミンも有機酸および無機酸との間で医薬上許容されうる塩を形成することができる。塩形成に適した酸の例としては、塩酸や臭化水素酸などのハロゲン化水素酸(hydrohalic acid)ならびに、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの他の酸、さらには当業者間で周知の他の材料およびカルボン酸があげられる。これらの塩は、従来の方法で遊離塩基の形態で十分な量の所望の酸と接触させ、塩を生成して調製される。希水酸化ナトリウム水溶液、希炭酸カリウム水溶液、希アンモニア水溶液、希重碳酸ナトリウム水溶液などの好適な希塩基水溶液で塩を処理し、遊離塩基の形態を再生成してもよい。遊離塩基の形態は、極性溶媒に対する可溶性などのいくつかの物性の点でそれぞれの塩の形態とは若干異なるが、それ以外では、本発明の目的という点からも塩とそれぞれの遊離塩基の形態とは同等である。10

#### 【0019】

本発明による組成物が、医薬上活性な作用物質として、-アドレナリンアンタゴニストまたはホスホジエステラーゼ阻害剤またはプロスタグランジンのいずれか1種のみを含有する場合、この組成物はさらに、アルギニンなどの一酸化窒素合成酵素の基質を含む緩衝液を含む。本発明の組成物に上述した医薬上活性な作用物質が2種以上含まれる場合は、この組成物は、一酸化窒素合成酵素の基質を含む緩衝液を任意に含む。

#### 【0020】

一例としての実施形態をあげると、緩衝液に、-アドレナリンアンタゴニスト(メシル酸フェントラミンなど)と、ホスホジエステラーゼ阻害剤(塩酸パパベリンまたはシルデナフィルなど)と、プロスタグランジン(アルプロスタジルなど)とを含む組成物がある。活性成分であるメシル酸フェントラミン、塩酸パパベリン、アルプロスタジルは、組成物中に重量比約0.1:1.0:0.01~約5:30:0.02の範囲で存在する。好ましくは、メシル酸フェントラミン:塩酸パパベリン:アルプロスタジルの重量比が約1:30:0.01である。より好ましくは、メシル酸フェントラミン:塩酸パパベリン:アルプロスタジルの重量比が約5:7.5:0.005である。20

#### 【0021】

本発明の血管作用成分の用量は、全量約0.5mlあたりアルプロスタジル約0~40μg/ml、パパベリン約0~50mg/ml、フェントラミン約0~10mg/mlの範囲である。発明性のある組成物の好ましい用量は、全量約0.5mlあたりフェントラミン約1~5mg/ml、パパベリン約0~30mg/ml、アルプロスタジル約5~20μg/mlの範囲である。より好ましくは、この用量は、全量約0.5mlあたりフェントラミン約5mg/ml、パパベリン約7.5mg/ml、アルプロスタジル約0.005mg/mlである。30

#### 【0022】

もう1つの一例としての実施形態に、任意に緩衝液中に、-アドレナリンアンタゴニスト(メシル酸フェントラミンなど)とプロスタグランジン(アルプロスタジル)とを含む組成物があげられる。活性成分であるメシル酸フェントラミンとアルプロスタジルは、組成物中に重量比約0.1:0.001~約5:0.02の範囲で存在する。好ましくは、メシル酸フェントラミン:アルプロスタジルの重量比が約5:0.005である。40

#### 【0023】

本実施形態における本発明の血管作用成分の用量は、全量約0.5ml中にアルプロスタジル約0~40μg/ml、フェントラミン約0~10mg/mlの範囲である。好ましい用量は、全量約0.5ml中にフェントラミン約1~5mg/ml、アルプロスタジル5~20μg/mlの範囲である。より好ましくは、この用量は、全量約0.5ml中にフェントラミン約5mg、アルプロスタジル約0.005mg/mlである。

#### 【0024】

アルギニン含有緩衝液および/またはグリシン含有緩衝液などの緩衝液に、血管作用物質としてフェントラミンのみを含有する本発明の組成物の場合、好ましい用量は全量0.550

m l 中に約 1 . 2 5 m g / m l である。アルギニン含有緩衝液および／またはグリシン含有緩衝液に、血管作用物質としてパパベリンのみを含有する組成物の場合、好ましい用量は全量 0 . 5 m l 中に約 7 . 5 m g / m l である。アルギニン含有緩衝液および／またはグリシン含有緩衝液に、血管作用物質としてアルプロスタジルのみを含む組成物では、好ましい用量は全量 0 . 5 m l 中に約 5  $\mu$  g / m l である。本発明による緩衝液中に血管作用物質を 2 種類しか含有しない組成物も本発明において企図される。

#### 【 0 0 2 5 】

活性成分の可溶性を増大するおよび／または一酸化窒素合成酵素の基質となる緩衝液にて活性成分を投与する。緩衝液は、グリシン、マンニトールおよびベンジルアルコールを水中に含有するものであると好ましい。この緩衝液では、グリシンの含量が約 1 重量%～約 2 重量% の範囲であると好ましい。より好ましくは、緩衝液は、L - アルギニンおよびグリシンに加え、マンニトールおよびベンジルアルコールなどの他の医薬上許容されうる賦形剤を水中に含有する。この好ましい緩衝液での L - アルギニンとグリシンの重量比は約 1 : 2 0 である。組成物の緩衝液中での pH は約 3 ～約 9 である。緩衝液中の組成物の好ましい pH の範囲は約 6 ～約 8 である。中性の pH が最も好ましい。

#### 【 0 0 2 6 】

本発明には、-アドレナリンアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジンのうち、1種またはそれ以上を含む組成物を薬理学的に有効な量で投与することを含む、雄性勃起不全の処置方法も含まれる。好ましくは、本方法では、かかる組成物はメシル酸フェントラミンと塩酸パパベリン、アルプロスタジルを緩衝液中に含む。本処置方法では、投与経路が、経口、経皮、皮下、腹腔内、筋肉内、陰茎内（海綿体内を含む）からなる群の一員である。好ましい投与経路は海綿体内注入によるものである。

#### 【 0 0 2 7 】

本処置方法で利用される一組成物は、メシル酸フェントラミン、塩酸パパベリン、アルプロスタジルを、約 0 . 1 : 0 . 0 : 0 . 0 0 1 ～約 5 : 3 0 : 0 . 0 2 の範囲の重量比で含むものであると好ましい。好ましくは、メシル酸フェントラミン、塩酸パパベリン、アルプロスタジルは、組成物中に、重量比約 1 : 3 0 : 0 . 0 1 で存在する。より好ましくは、メシル酸フェントラミン、塩酸パパベリン、アルプロスタジルは、組成物中に、重量比約 0 . 5 : 7 . 5 : 0 . 0 0 5 で存在する。

#### 【 0 0 2 8 】

本処置方法で有用な血管作用物質の用量は、全量約 0 . 5 m l 中にアルプロスタジル約 0 ~ 4 0  $\mu$  g / m l 、パパベリン約 0 ~ 5 0 m g / m l 、フェントラミン約 0 ~ 1 0 m g / m l の範囲である。血管作用物質の好ましい用量は、全量約 0 . 5 m l 中にフェントラミン約 1 ~ 5 m g / m l 、パパベリン約 0 ~ 3 0 m g / m l 、アルプロスタジル約 5 ~ 2 0  $\mu$  g / m l の範囲である。より好ましくは、本方法で用いられる用量は、全量約 0 . 5 m l 中にフェントラミン約 5 m g / m l 、パパベリン約 7 . 5 m g / m l 、アルプロスタジル約 0 . 0 0 5 m g / m l である。

#### 【 0 0 2 9 】

血管作用物質としてフェントラミンのみを含有する組成物を利用する方法では、好ましい用量率は全量 0 . 5 m l 中に約 1 . 2 5 m g / m l である。血管作用物質としてパパベリンのみを含有する組成物を利用する方法では、好ましい用量率は全量 0 . 5 m l 中に約 7 m g / m l である。血管作用物質としてアルプロスタジルのみを含有する組成物を利用する方法では、好ましい用量率は全量 0 . 5 m l 中に約 5  $\mu$  g / m l である。

#### 【 0 0 3 0 】

本方法で利用される別の組成物は、-アドレナリンアンタゴニスト（メシル酸フェントラミンなど）とプロスタグランジン（アルプロスタジルなど）とを含む。活性成分であるメシル酸フェントラミンおよびアルプロスタジルは、組成物中に重量比約 0 . 1 : 0 . 0 0 1 ～約 5 : 0 . 0 2 の範囲で存在する。好ましくは、メシル酸フェントラミン：アルプロスタジルの重量比が約 5 : 0 . 0 0 5 である。

#### 【 0 0 3 1 】

10

20

30

40

50

本発明の血管作用成分の用量は、全量約0.5m1中にアルプロスタジル約0~40μg/m1、フェントラミン約0~10mg/m1の範囲である。好ましい用量は、全量約0.5m1中にフェントラミン約1~5mg/m1、アルプロスタジル5~20μg/m1の範囲である。より好ましくは、この用量は、全量約0.5m1中にフェントラミン約5mg/m1、アルプロスタジル約0.005mg/m1である。

#### 【0032】

上述した方法で活性成分の可溶化に用いられる緩衝液は、グリシン、マンニトール、ベンジルアルコールの混合物を水中に含有する。本緩衝液のグリシン含有量は約1重量%~約2重量%の範囲であると好ましい。より好ましくは、緩衝液は、グリシン、L-アルギニン、マンニトール、ベンジルアルコールの混合物を水中に含有する。好ましい緩衝液でのグリシンのL-アルギニンに対する重量比は約1:20である。本発明の組成物の緩衝液中でのpHは約3~約9である。緩衝液中の組成物の好ましいpHの範囲は約6~約8である。中性のpHが最も好ましい。

10

#### 【0033】

また、本発明は、本願明細書に記載の組成物の単位剤形にも関するものである。

#### 【0034】

##### 【実施例】

以下、実施例を参照して本発明をさらに説明する。実施例1は、グリシンおよびアルギニンを含む緩衝液中における、活性成分すなわち、フェントラミン、パパベリン、アルプロスタジルの可溶性の増加量を評価すべく設計した実験について説明するものである。実施例2は、メシル酸フェントラミン、塩酸パパベリン、アルプロスタジルをさまざまなpHで緩衝液中に含有する組成物の海綿体内注入時に、この改良された組成物が陰茎勃起を誘発する機能をウサギで示すためのものである。実施例3は、本発明の改良された組成物を、ヒトの勃起不全の処置にどのように使用できるかについて説明するものである。実施例4は、ヒトの勃起不全の処置に用いた場合における改良された組成物の安全性および有効性を示すためのものである。

20

#### 【0035】

明細書の上記記載内容および実施例の記載内容は、本発明を例示することを目的としたものであり、特許請求の範囲に記載の本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0036】

30

##### 【実施例1】

###### グリシン-アルギニン緩衝液中のフェントラミン-パパベリンの可溶性

パパベリンは、生理学的pHではフェントラミンの存在下で難溶性(<1mg/m1)である。これらの条件下で、パパベリンが沈殿して注入部位で固体の医薬品が蓄積する場合がある。このように固体のパパベリンが蓄積すると、これが医薬品のデポとして働いて長期にわたって勃起能力に作用しつづけ、持続勃起症や線維化/陰茎線維腫症発生の危険性を増すことになりかねない。

#### 【0037】

この問題に対処するために、活性成分であるパパベリンおよびフェントラミンの可溶性を高め、同時に一酸化窒素合成酵素の基質を得る目的で、グリシン、アルギニンまたはグリシンとL-アルギニンとの混合物を含む緩衝液を調製した。医薬上活性な成分をさまざまなpHで緩衝液中に含有する一連の飽和溶液を調製し、濾過した後、紫外線波長検出器を用いた高速液体クロマトグラフ(HPLC)によって解析し、溶解したフェントラミンおよびパパベリンの各活性成分の濃度を求めた。

40

#### 【0038】

約6~約1の定比率の塩酸パパベリンと固体メシル酸フェントラミンの飽和溶液を、約0.1Mのグリシンと約2mMのL-アルギニンとを含み、初期pH8.2の緩衝液に、表1に示す量で添加した。NaOHの0.1規定溶液を使用し、pHを表に示す値に調整した。これらの溶液を約10分間振盪し、室温にて一晩放置して緩衝液に医薬品が最大限に溶解するようにした。次に、試料を0.45μのPFTFエッジフィルターにて濾過することで

50

溶解せずに残った医薬品を除去し、HPLCで解析し、さまざまなpH値で各医薬品がどの程度溶液に溶解したかを求めた。HPLCは、30%アセトニトリル中に緩衝液の移動相(5mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>および5mMオクタンスルホン酸、pH3)を仕込んだC18カラムを用いて、流量1.5ml/分で行った。検出波長は210nmとした。フェントラミンおよびパパベリンの両方の検量線を作成し、ピーク領域を測定して試料中におけるフェントラミン・パパベリン混合物の濃度を求めた。結果を以下の表1に示す。

## 【0039】

【表1】

## 緩衝液中の活性作用物質の可溶性

10

pH	パパベリン(mg/ml)		フェントラミン(mg/ml)	
	緩衝液に添加	溶液中	緩衝液に添加	溶液中
3.91	6.6	36.81	1.1	12.12
4.35	6.0	7.75	1.0	9.88
5.04	6.0	0.7	1.0	6.5
7.48	6.0	0.17	1.0	4.97
7.65	6.0	0.2	1.0	6.99

20

## 【0040】

これらのデータから、パパベリンの可溶性は、グリシン・アルギニン緩衝液でpH3.91の場合に約36.81g/mlであることが分かる。これとは対照的に、pH7.48のグリシン・アルギニン緩衝液では、可溶性はわずか約0.2mg/mlであった。このように、pHが7.0を上回る緩衝液に比して、グリシンおよびL-アルギニンをpH約3~5で含有する緩衝液を使用するとパパベリンの可溶性が高まる。同様に、かかる混合物中でのフェントラミンの可溶性は、概して、pHが低くなればなるほど高くなった。しかしながら、pH7.65の時点で、フェントラミンの可溶性の増加が観察された。本発明の緩衝液中で血管作用性医薬品の可溶性が増加することから、これによって注入部位で医薬品のデポが形成される可能性を抑えることができる。

30

## 【0041】

## [実施例2]

トリミックス製剤の海綿体内注入

本研究では4羽のニュージーランド白色種ウサギを使用し、本発明による組成物の2種類の製剤を海綿体内注入した場合の影響を求める。これらの組成物は、アルプロスタジル、メシル酸フェントラミンおよび塩酸パパベリンのトリミックスを含むものである。その詳細な組成については以下の表2に列挙する。製剤Aおよび製剤Bの成分組成は、製剤BにL-アルギニンが含まれていないこと以外は同様である。

40

## 【0042】

【表2】

## 注射可能なトリメックス製剤の組成物

	製剤A(1 mlあたり)	製剤B(1 mlあたり)
アルプロスタジル	20 μg	20 μg
メチル酸フェントラミン	5 mg	5 mg
パパベリン HCl	30 mg	30 mg
L-アルギニン	0.35 mg	なし
グリシン	7.5 mg	7.5 mg
マンニトール	24 mg	24 mg
ベンジルアルコール	8.4 mg	8.4 mg
	最終 pH: 3.98 濾過滅菌済	最終 pH: 4.01 濾過滅菌済

## 【0043】

2羽のウサギに溶液Aを海綿体内注入し、残りの2羽のウサギに溶液Bを海綿体内注入した。注入にあたって、ウサギをケタミン(35 mg/kg)およびキシラジン(5 mg/kg)の筋肉内注射によって麻酔した。必要に応じ、ペントバルビタール(25 mg/ml)の0.2 ml静脈内大量瞬時投与によって麻酔を維持した。全身血圧をオンラインで測定するために、20Gの血管カテーテルを頸動脈に留置した。勃起時の海綿体内圧を測定するために、23Gのミニカテーテルを海綿体内に留置した。基線動脈圧および海綿体内圧を記録した。基線を作成し、溶液Aまたは溶液Bを0.2 mlずつ海綿体内注入した。海綿体内への医薬品投与が海綿体内圧および全身血圧におよぼす影響を連続的に記録した。陰茎勃起が不完全な場合には、さらに海綿体内注入を行った。

## 【0044】

得られた結果から、溶液Aを0.2 ml海綿体内注入した第1のウサギでは、陰茎が完全に勃起した状態が最低30分維持されたことが分かる。怒張の度合いを示す海綿体内圧は約30 mmHgから約63 mmHgに上昇した(注入後に得られる全身の平均血圧の91%)。唯一の副作用として、約10秒ほど続く軽度の低血圧現象が認められた。心拍数には影響しなかった。

## 【0045】

溶液Aを0.2 ml海綿体内注入した第2のウサギでも、陰茎が完全に勃起した状態が約4分維持された。注入後の海綿体内圧は、約35 mmHgから約69 mmHgに上昇した(全身の平均血圧の83%)。このウサギに、溶液A 0.2 mlをもう一度海綿体内注入したところ、再度陰茎が完全に勃起した状態が最低30分維持された。2度目の海綿体内注入後、海綿体内圧は約45 mmから約81 mmHgに上昇した(全身の平均血圧の96%)。唯一の副作用として、約8秒ほど続く軽度の一過性低血圧が認められた。心拍数には影響しなかった。

## 【0046】

溶液Bを0.2 ml海綿体内注入した第3のウサギでは、いくぶん勃起した状態が3分間続いた。最初の注入で海綿体内圧が約36 mmHgから約50 mmHgに上昇した(全身の平均血圧の60%)。2度目の注入で、陰茎が完全に勃起した状態が30分続いた。2度目の海綿体内注入後、海綿体内圧は約28 mmHgから約65 mmHgに上昇した(全身の平均血圧の96%)。唯一の副作用として、約6秒ほど続く軽度の一過性低血圧が認められた。心拍数には影響しなかった。

## 【0047】

10

20

30

40

50

溶液Bを0.2m1ずつ2回注入した第4のウサギでは勃起が起こらず、海綿体内圧が約15mmHgから約33mmHgとわずかに上昇したのみであった。溶液Bを3度目に0.2m1注入したところ、海綿体内圧が約30mmHgから約45mmHgに上昇して(全身の平均血圧の64%)いくぶん勃起した状態になった。溶液Bを4度目に0.2m1注入したところ、陰茎が完全に勃起した状態が約15分続いた。4度目の注入後、海綿体内圧は42mmHgから約65mmHgに上昇した(全身の平均血圧の88%)。注入を行うたびに、5~8秒ほど続く軽度の一過性低血圧が観察された。心拍数には変化がなかった。

#### 【0048】

これらの実験から、ウサギにおいて溶液Aまたは溶液Bを海綿体内投与すると、陰茎が勃起することが分かる。溶液Aに対する勃起反応は、第1のウサギでは最初の注入後に、第2の被験動物では2度目の注入後に起こった。溶液Bに対する勃起反応は、第1の被験動物では2度目の注入後に、第2の被験動物では4度目の注入後に起こった。このように、活性成分であるメシル酸フェントラミン、塩酸パパベリンおよびアルプロスタジルを、グリシンまたはグリシン・アルギニンのいずれかの緩衝液中に含有する溶液Aおよび溶液Bではいずれも、雄性勃起不全を効果的に処置することができるが、ウサギでは、溶液Aを用いる方が勃起に必要な注入回数が少なくてすむようと思われる。したがって、L-アルギニンならびにグリシンを含有する溶液Aの方が、溶液Bよりも勃起不全治療用としては効果が高いように思われる。

#### 【0049】

##### [実施例3]

###### ヒトでの勃起不全の処置

上述した実施例は、アルギニンを含有する緩衝液またはアルギニンを含有しない緩衝液中の、アルプロスタジル、メシル酸フェントラミンおよび塩酸パパベリンのトリミックスが、ウサギの勃起機能に対しておよぼす影響について説明するものであるが、これらの組成物は、ヒトの勃起不全の処置にも有用である。当業者であれば、ヒトに投与するのに適切な活性作用物質用量を容易に求めることができるであろう。たとえば、パパベリン30mgをフェントラミン0.5~1mgと共に海綿体内注入(全量1m1)すると、性的な刺激に反応して陰茎が勃起することを示したZorgnottiら(J.Urol.133:39~41, 1985)を参考して、適切な基線用量を求めることができる。

#### 【0050】

本発明の組成物および方法に有用な活性作用物質の用量は、全量約0.5m1あたりアルプロスタジル約0~約40μg/m1、パパベリン約0~約50mg/m1、フェントラミン約0~約10mg/m1の範囲である。発明性のある組成物の好ましい用量は、全量約0.5m1あたりフェントラミン約1~5mg/m1、パパベリン約7.5~30mg/m1、アルプロスタジル約5~20μg/m1の範囲である。より好ましくは、この発明性のある組成物の用量は、全量約0.5m1あたりフェントラミン約5mg/m1、パパベリン約7.5mg/m1、アルプロスタジル約0.005mg/m1である。勃起反応については、従来技術において周知の適当な規準を用いて測定すればよい。

#### 【0051】

本発明によれば、アルギニンまたは一酸化窒素合成用の他の基質を、フェントラミンおよび/またはアルプロスタジルおよび/またはパパベリンを含む血管作用性物質と併用することで、アルギニンまたは他の硝酸合成酵素基質を含まない組成物と比べて、勃起不全を抱える男性の性的反応または反応性を増大または回復できる可能性がある。また、アルギニンまたは他の一酸化窒素合成酵素基質によって、以前よりも低用量の血管作用物質を用いて、副作用を減らす一方でコスト効率の良い治療法が得られる可能性がある。

#### 【0052】

##### [実施例4]

###### ヒトでの海綿体内注入の研究

無作為化、二重盲検の偽薬制御下での研究を、以下のトリミックス製剤の薬動力学的動態

10

20

30

40

50

および安全性を比較するために設計した。

【0053】

【表3】

	トリミックス1	トリミックス2
プロスタグラジンE1	0.01mg	0.005mg
メル酸フェントラミン	1.0mg	5.0mg
パパベリンHCl	30.0mg	7.5mg
L-アルギニン	0.35mg	0.35mg
グリシン	7.5mg	7.5mg
マンニトール	24mg	24mg
ベンジルアルコール	8.4mg	8.4mg
最終pH	4.01	4.01

10

【0054】

経口処置に失敗した65名の男性患者にそれぞれ、4週間の研究期間にわたって以下の処置用配合物を投与した。 20

【0055】

【表4】

処置	パパベリン	フェントラミン	アルプロスタジル
	投与量(mg)	投与量(mg)	投与量(mg)
1(偽薬)	0	0	0
2(カベルジェクト)	0	0	0.02
3(トリミックス1)	30	1	0.01
4(トリミックス2)	7.5	5	0.005

30

【0056】

それぞれの投薬された患者における処置シーケンス規則は、各週に盲検とした処置用配合物の一投与量を各患者に投与するようにして、無作為化及び二重盲検のものとした。

【0057】

研究薬剤は、26または27ゲージのインスリン型の針を使用して、陰茎の背側を通して海綿体内に0.5mlを注入することによって投与した。各患者は、注入後、0、50、10、20、30、45、60、75、90および120分での勃起応答の自己評価を完遂した。その結果は以下に示すとおりである。 40

【0058】

【表5】

処置用配合物	完全な勃起を遂げた患者 (n = 65)	有効性 (%)
1	0	0
2	17	26%
3	22	34%
4	27	42%

10

## 【0059】

フェントラミン濃度が増大するにつれ、組成物の有効性も増大した。有効性は、注入の後に完全な勃起を遂げることができた患者のパーセンテージとして定義する。フェントラミン自体を注入しても膨張が引き起こされるだけで、完全な勃起には至らないので、これらのデータは驚くべきものである。

## 【0060】

要約すると、これらのデータは、初期の経口療法またはその他の注入両方が失敗に終わった患者が、本明細書に記載の改善された製剤から恩恵を受けることができるることを立証するものである。しかしながら、本発明の製剤および方法は、勃起不全に対する処置の第一過程として使用してもよい。

20

## 【0061】

以上の明細書は、本発明を例示することを目的としたものであり、特許請求の範囲に示される本発明を限定することは意図していない。本発明の精神および範囲の中でさらに別の変更をなすことが、当業者には可能であり、容易に想起されよう。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 15/10 (2006.01)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/10  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 43/00 1 1 2

(74)代理人 100114834

弁理士 幅 慶司

(72)発明者 ポドルスキ, ジョゼフ エス.

アメリカ合衆国 77381 テキサス ザ ウッドランズ ペブル ホロー コート 3

審査官 松波 由美子

(56)参考文献 Arch Phys Med Rehabil, 1994年, Vol.75, p.276-278

The Journal of Urology, 1998年 8月, Vol.160, p.551-555

World J Urol, 1997年, Vol.15, p.71-77

週刊医学のあゆみ, 1996年, p.282-286

Drugs, 1995年, Vol.50, No.3, p.465-479

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 31/5575

A61K 31/417

A61K 31/472

A61K 47/10

A61K 47/18

CA/REGISTRY(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)