

(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2006-522062

(P2006-522062A)

(43) 公表日 平成18年9月28日(2006.9.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C O 3 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/662 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/662	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-504970 (P2006-504970)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成16年4月2日 (2004.4.2)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成17年11月22日 (2005.11.22)		スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/003518		ユトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02004/087161	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成16年10月14日 (2004.10.14)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	0307860.7	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成15年4月4日 (2003.4.4)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100064610
			弁理士 中嶋 正二
		(72) 発明者	デイビッド・エイトケン
			アメリカ合衆国07041 ニュージャージー
			州ミルバーン、エルム・ストリート42
			番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経学的障害の処置のための抗痙攣剤を含む組み合わせ

(57) 【要約】

本発明は、2個の抗痙攣剤を含む組み合わせ、このような組み合わせを含む医薬組成物、および、神経学的障害、特に痙攣の処置用医薬の製造のためのこのような組み合わせの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

バルビツール酸系およびその誘導体、ベンゾジアゼピン類、カルボキサミド類、ヒダントイン類、スクシンイミド類、パルプロ酸および他の脂肪酸誘導体、AMP A アнтаゴニストおよび他の抗癲癇剤からなるリストから選択される 2 個の抗癲癇剤(ここで、抗癲癇剤は、いずれの場合も遊離形または薬学的に許容される塩形で存在する)および所望により少なくとも 1 個の薬学的に許容される担体を含む；同時、別々または連続した使用のための、組み合わせ。

【請求項 2】

組み合わせ製剤または医薬組成物である、請求項 1 記載の組み合わせ。

10

【請求項 3】

カルボキサミドを含む、請求項 1 または 2 記載の組み合わせ。

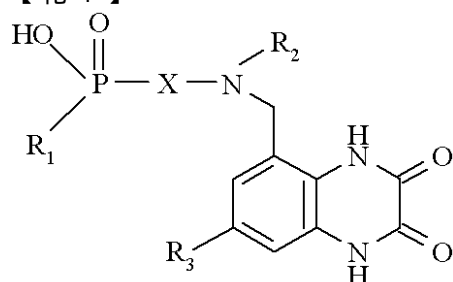
【請求項 4】

AMP A アнтаゴニストを含む、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 5】

2 個の抗癲癇剤が、カルボキサミド類および式 I

【化 1】



I

20

〔式中、

R_1 はヒドロキシまたは $(C_1 - 4)$ アルキルであり、

R_2 は水素または $(C_1 - 4)$ アルキルであり、

R_3 は水素、 $(C_1 - 4)$ アルキル、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノまたはニトロであり、そして

30

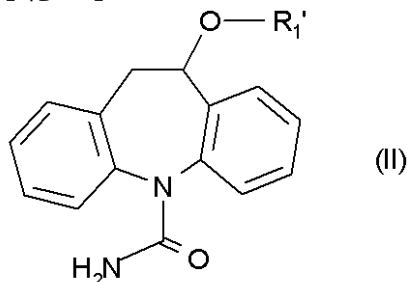
X は $(C_1 - 6)$ アルキレン、 $(C_1 - 6)$ アルキリデン、 $(C_1 - 6)$ アルキレン $(C_3 - 6)$ シクロアルキレンまたは $(C_1 - 6)$ アルキレン - $(C_3 - 6)$ シクロアルキリデンである。

〕の AMP A アнтаゴニストから選択される、請求項 1 または 2 記載の組み合わせ。

【請求項 6】

カルボキサミドがカルバマゼピン、オキシカルバゼピン、10 - ヒドロキシ - 10, 11 - ジヒドロカルバマゼピンおよび式 II

【化 2】



(II)

40

〔式中、 R_1' はアセトキシである。〕

の化合物から選択される、請求項 5 記載の組み合わせ。

【請求項 7】

式 I 中、 R_1 がヒドロキシであり、 R_2 が水素であり、 R_3 がニトロであり、そして X

50

がメチレンである、請求項 5 または 6 記載の組み合わせ。

【請求項 8】

癲癇の処置において同時、別々または連続した使用のための、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 9】

癲癇を有する温血動物の処置法であり、該動物に、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の組み合わせ(ここで、本化合物は、またそれらの薬学的に許容される塩の形で存在できる)を癲癇に対して併用で治療的に有効である量で投与することを含む、方法。

【請求項 10】

癲癇に対して併用で治療的に有効である量の請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬的組み合わせおよび少なくとも 1 個の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。 10

【請求項 11】

癲癇の処置用医薬の製造のための、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の組み合わせの使用。

【請求項 12】

癲癇が単剤療法では難治性であるものである、請求項 7 または 11 に記載の使用。

【請求項 13】

請求項 1 から 7 のいずれかに記載の組み合わせを、癲癇の処置におけるそれらの同時、別々または連続した使用のための指示書と共に含む、商品包装物。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、神経学的障害、特に癲癇の処置に適した組み合わせに関する。癲癇は、大脳の神経細胞の異常な発射により特徴付けられ、典型的に種々のタイプの発作として発現する。癲癇患者の 20 から 30 % が、現在の治療に難治性である。

【0002】

驚くべきことに、バルピツール酸系およびその誘導体、ベンゾジアゼピン類、カルボキサミド類、ヒダントイン類、スクシンイミド類、バルプロ酸および他の脂肪酸誘導体、AMP A アンタゴニストおよび他の抗癲癇剤からなるリストから選択される 2 個の抗癲癇剤の組み合わせの効果が、組み合わせた抗癲癇剤の相加効果よりも大きいことが本発明により発見された。さらに、本発明の組み合わせは、組み合わせで用いた一方単独の単剤療法では難治性である癲癇の処置に使用できる。 30

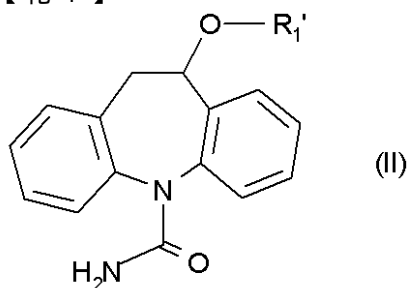
【0003】

故に、本発明は、バルピツール酸系およびその誘導体、ベンゾジアゼピン類、カルボキサミド類、ヒダントイン類、スクシンイミド類、バルプロ酸および他の脂肪酸誘導体、AMP A アンタゴニストおよび他の抗癲癇剤からなるリストから選択される 2 個の抗癲癇剤(ここで、抗癲癇剤は、いずれの場合も遊離形または薬学的に許容される塩形で存在する)および所望により少なくとも 1 個の薬学的に許容される担体を含む；同時、別々または連続した使用のための、組み合わせ製剤(combined preparation)または医薬組成物のような組み合わせに関する。 40

【0004】

本明細書で使用する“バルピツール酸系およびその誘導体”なる用語は、フェノバルビタール、ペントバルビタール、メポバルビタールおよびプリミドンを含むが、これらに限定されない。本明細書で使用する“ベンゾジアゼピン類”なる用語は、クロナゼパム、ジアゼパムおよびロラゼパムを含むが、これらに限定されない。本明細書で使用する“カルボキサミド類”なる用語は、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、10 - ヒドロキシ - 10, 11 - ジヒドロカルバマゼピンおよび式II

【化 1】



〔式中、 R_1' は $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルである。〕

10

の化合物を含むが、これらに限定されない。

【0005】

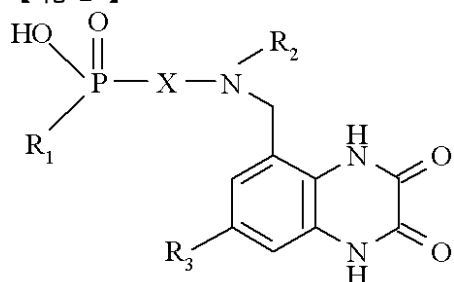
本明細書で使用する“ヒダントイン類”なる用語は、フェニトインを含むが、これに限定されない。本明細書で使用する“スクシンイミド類”なる用語は、エトスクシミド、フェンスクシミドおよびメスクシミドを含むが、これらに限定されない。本明細書で使用する“バルプロ酸および他の脂肪酸誘導体”なる用語は、バルプロ酸ナトリウム塩、チアガビン塩酸塩一水和物およびピガバトリンを含むが、これらに限定されない。本明細書で使用する“他の抗癲癇剤”なる用語は、レベチラセタム、ラモトリジン、ガバペンチン、スルチアム(sultiam)、フェルバメート、EP 1 1 4 3 4 7に記載の1, 2, 3 - 1 H - トリアゾールおよびWO 9 9 / 2 8 3 2 0に記載の2 - アリール - 8 - オキシジヒドロプリンを含むが、これらに限定されない。

20

【0006】

本明細書で使用する“AMPAアンタゴニスト”なる用語は、式I

【化 2】



30

〔式中、

R_1 はヒドロキシまたは($C_1 - 4$)アルキルであり、

R_2 は($C_1 - 4$)アルキルであり、

R_3 は水素、($C_1 - 4$)アルキル、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノまたはニトロであり、そして

Xは($C_1 - 6$)アルキレン、($C_1 - 6$)アルキリデン、($C_1 - 6$)アルキレン($C_3 - 6$)シクロアルキレンまたは($C_1 - 6$)アルキレン - ($C_3 - 6$)シクロアルキリデンであり、ここで、ラジカルおよび記号が、WO 9 8 / 1 7 6 7 2で定義の通りの意味を有する。〕

40

のキノキサリンジオンアミノアルキルホスホネート；CX 6 9 1、EGIS 8 3 3 2 (7 - アセチル - 5 - (4 - アミノフェニル) - 8, 9 - ジヒドロ - 8 - メチル - 7 H - 1, 3 - ジオキサゾ[4, 5 - h][2, 3]ベンゾジアゼピン - 8 - カルボニトリル)、GYKI 4 7 2 6 1 (4 - (8 - クロロ - 2 - メチル - 1 1 H - イミダゾ[1, 2 - c][2, 3]ベンゾジアゼピン - 6 - イル)ベンゼンアミン)、Irampanel (BIIR 5 6 1；N, N - ジメチル - 2 - [2 - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)フェノキシ]エタンアミン)、KRP 1 9 9 (7 - [4 - [[[(4 - カルボキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシ]メチル] - 1 H - イミダゾ[1 - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - キノキサリンカルボン酸)、NS 1 2 0 9 (2 - [[5 - [4 - [(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル] - 1, 2, 6, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロ - 8 - メチル - 2 -

50

オキシ - 3 H - ピロロ[3, 2 - h]イソキノリン - 3 - イリデン]アミノ]オキシ] - 4 - ヒドロキシ酪酸ナトリウム塩、例えば WO 98 / 14447 に記載の通りに製造)、トピラメート (TOPAMAX、2, 3 : 4, 5 - ビス - O - (1 - メチルエチリデン) - ベータ - D - フルクトピラノーススルファメート、製造は、例えば US 535475 に記載の通り) およびタラムパネル ((R) - 7 - アセチル - 5 - (4 - アミノフェニル) - 8, 9 - ジヒドロ - 8 - メチル - 7 H - 1, 3 - ジオキソロ[4, 5 - h][2, 3]ベンゾジアゼピン、製造は、例えば EP 492485 に記載の通り) を含むが、これらに限定されない。

【0007】

フェノバルビタールは、例えば、商品名 L u m i n a lTM として、例えば、市販の形で投与できる。プリミドンは、例えば、商品名 M y l e p s i n u mTM として、例えば、市販の形で投与できる。クロナゼパムは、例えば、商品名 A n t e l e p s i nTM として、例えば、市販の形で投与できる。ジアゼパムは、例えば、商品名 D i a z e p a m D e s i t i nTM として、例えば、市販の形で投与できる。ロラゼパムは、例えば、商品名 T a v o rTM として、例えば、市販の形で投与できる。カルバマゼピンは、例えば、商品名 T e g r e t a lTM または T e g r e t o lTM として、例えば、市販の形で投与できる。オキシカルバゼピンは、例えば、商品名 T r i l e p t a lTM として、例えば、市販の形で投与できる。オキシカルバゼピンは文献から既知である [例えば Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986) 参照]。R₁' が C₁ - C₃ アルキルカルボニルである式 II の化合物およびその薬学的に許容される塩の製造は、例えば、US 5,753,646 に記載されている。10 - ヒドロキシ - 10, 11 - ジヒドロカルバマゼピンは、US 3,637,661 に記載の通り製造できる。10 - ヒドロキシ - 10, 11 - ジヒドロカルバマゼピンは、例えば、US 6,316,417 に記載の形で投与できる。フェニトインは、例えば、商品名 E p a n u t i nTM として、例えば、市販の形で投与できる。エトスクシミドは、例えば、商品名 S u x i n u t i nTM として、例えば、市販の形で投与できる。メスクシミドは、例えば、商品名 P e t i n u t i nTM として、例えば、市販の形で投与できる。バルプロ酸ナトリウム塩は、例えば、商品名 L e p t i l a nTM として、例えば、市販の形で投与できる。チアガピン塩酸塩一水和物は、例えば、商品名 G a b i t r i lTM として、例えば、市販の形で投与できる。ピガバトリンは、例えば、商品名 S a b r i lTM として、例えば、市販の形で投与できる。レベチラセタムは、例えば、商品名 K e p p r aTM として、例えば、市販の形で投与できる。ラモトリジンは、例えば、商品名 L a m i c t a lTM として、例えば、市販の形で投与できる。ガバペンチンは、例えば、商品名 N e u r o n t i nTM として、例えば、市販の形で投与できる。スルチアムは、例えば、商品名 O s p o l o tTM として、例えば、市販の形で投与できる。フェルバメートは、例えば、商品名 T a l o x aTM として、例えば、市販の形で投与できる。トピラメートは、例えば、商品名 T o p a m a xTM として、例えば、市販の形で投与できる。EP 114347 に記載の 1, 2, 3 - 1 H - トリアゾールは、例えば、US 6,455,556 に記載の形で投与できる。WO 99 / 28320 に記載の 2 - アリール - 8 - オキソジヒドロプリンは、例えば、WO 99 / 28320 に記載の形で投与できる。式 I の化合物およびその製造法、および、それらの医薬組成物は、例えば WO 98 / 17672 から既知である。

【0008】

コード番号、一般名または商品名により特定した活性成分の構造は、標準概論 "The Merck Index" の最新版またはコンピューターデータベース、例えば Patents International (例えば IMS World Publications) から得られ得る。それらの対応する内容は、出典明示により本明細書に包含させる。当業者は活性成分の特定が完全に可能であり、これらの引用文献に基づき、同様に、製造でき、インビトロおよびインビボの両方の標準試験モデルにおいて薬学的適応および特性を試験できる。

【0009】

本明細書で使用する "組み合わせ製剤" なる用語は、上記で定義の第一および第二活性成分を独立して、または、成分の識別される量の異なる固定された組み合わせの使用によ

10

20

30

40

50

り、すなわち、同時にまたは異なる時点で投与できる、特に“キット”である。キットのパーツを、次いで、例えば、同時にまたは時間的にずらして、すなわち、任意のキットのパーツに関して、異なる時点で、および、同じまたは異なる時間間隔で投与できる。非常に好ましくは、時間間隔は、パーツの組み合わせの使用の処置する疾患または状態における効果が、任意の成分のいずれか一方のみの使用により得られる効果より大きいように選択する。組み合わせ製剤において投与すべき活性成分1の活性成分2に対する総量の比率は、例えば、処置すべき患者の下位集団の必要性に合うように、または、患者の年齢、性別、体重などのために異なる必要性が発生し得る一患者の必要性に合うように変化できる。好ましくは、少なくとも1個の有利な効果、例えば、第一および第二活性成分の効果の相互の増強、特に相乗効果、例えば相加効果以上の効果、さらなる有利な効果、少ない副作用、第一および第二活性成分の一方または両方の非有効量での組み合わせた治療的效果、および、特に第一および第二成分の強い相乗効果がある。 10

【0010】

方法の記載において、活性成分の言及はまた薬学的に許容される塩も含むことは理解されよう。これらの活性成分が、例えば、少なくとも1個の塩基性中心を有するとき、それらは酸付加塩を形成できる。対応する酸付加塩が、また、所望により、さらに塩基性中心を有するように形成できる。酸基(例えばCOOH)を有する活性成分はまた塩基との塩を形成できる。活性成分またはその薬学的に許容される塩はまた水和物の形で使用してよく、または結晶化に使用した他の溶媒を含んでよい。

【0011】

バルビツール酸系およびその誘導体、ベンゾジアゼピン類、カルボキサミド類、ヒダントイン類、スクシニミド類、バルプロ酸および他の脂肪酸誘導体、AMP A アнтаゴニストおよび他の抗癲癇剤からなるリストから選択される2個の抗癲癇剤(ここで、活性成分は、いずれの場合も遊離形または、少なくとも1個の塩形成基が存在するとき薬学的に許容される塩形で存在する)を含む、医薬的組み合わせは以下、本発明の組み合わせと呼ぶ。 20

【0012】

驚くべきことに、本発明の組み合わせの投与は、有利な、とりわけ相乗的な、治療効果をもたらすこと、または他の驚くべき有利な効果、例えば本発明の組み合わせに使用した薬学的活性成分の一方のみを適用した単剤療法と比較して、副作用が少ないことが発見された。 30

【0013】

本発明の組み合わせの薬理学的活性は、例えば、それ自体既知の前臨床試験、例えば聴原発作試験または実施例に記載の方法により証明される。

【0014】

本発明の組み合わせの薬理学的活性は、例えば、臨床試験で証明し得る。このような臨床試験は、好ましくは癲癇の患者の無作為、二重盲、臨床試験である。このような試験は、特に、本発明の組み合わせの活性成分の相乗効果を証明する。癲癇における有利な効果は、これらの試験の結果を介して直接、または、当業者にそれ自体既知の試験デザインの変化により決定できる。試験は、特に、活性成分を使用した単剤療法と本発明の組み合わせの効果の比較に適している。 40

【0015】

さらなる利点は、本発明の組み合わせの活性成分の少ない用量を使用でき、例えば、その量は、しばしば少ないだけでなく、少ない頻度で投与され、または、副作用の発現の現象のために使用できるものである。これは、処置すべき患者の望みおよび要求に合う。本発明の組み合わせは、特に、単剤療法では難治性である癲癇の処置に使用できる。

【0016】

本発明の一つの好ましい態様において、本発明の組み合わせはカルボキサミドを含む。

【0017】

本発明の他の好ましい態様において、本発明の組み合わせはAMP A アнтаゴニストを 50

含む。

【0018】

非常に好ましいのは、第一抗癲癇剤がカルボキサミド類、とりわけカルバマゼピン、オキシカルバゼピン、10-ヒドロキシ-10,11-ジヒドロカルバマゼピン、 R_1 がアセトキシである式IIの化合物、チアガビン塩酸塩一水和物、フェノバルビタール、レベチラセタムおよびラモトリジンから選択され、第二抗癲癇剤がAMPAアンタゴニストである、活性成分として2個の抗癲癇剤を含む本発明の組み合わせである。

【0019】

好ましくは、本発明で使用するAMPAアンタゴニストは、非競合的AMPAアンタゴニストである。

10

【0020】

本発明の一つの好ましい態様において、使用するAMPAアンタゴニストは、キノキサリンジオンアミノアルキルホスフォネート、特にIの化合物、例えばUS6,080,743に記載のもの、より好ましくは R_1 がヒドロキシであり、 R_2 が水素であり、 R_3 がニトロであり、そしてXがメチレンである、式Iの化合物である。

【0021】

本発明の他の態様において、使用するAMPAアンタゴニストは、CX691、EGIS 8332(7-アセチル-5-(4-アミノフェニル)-8,9-ジヒドロ-8-メチル-7H-1,3-ジオキソロ[4,5-h][2,3]ベンゾジアゼピン-8-カルボニトリル)、GYKI 47261(4-(8-クロロ-2-メチル-11H-イミダゾ[1,2-c][2,3]ベンゾジアゼピン-6-イル)ベンゼンアミン)、Irampanel(BIIR 561; N,N-ジメチル-2-[2-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェノキシ]エタンアミン)、KRP 199(7-[4-[[[(4-カルボキシフェニル)アミノ]カルボニル]オキシ]メチル]-1H-イミダゾ[1,1-イル]-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2-キノキサリンカルボン酸)、NS1209(2-[[[5-[4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル]-1,2,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-8-メチル-2-オキソ-3H-ピロロ[3,2-h]イソキノリン-3-イリデン]アミノ]オキシ]-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム塩)、トピラメート(TOPAMAX、2,3:4,5-ビス-O-(1-メチルエチリデン)-ベータ-D-フルクトピラノーススルファメート)およびタラムパネル((R)-7-アセチル-5-(4-アミノフェニル)-8,9-ジヒドロ-8-メチル-7H-1,3-ジオキソロ[4,5-h][2,3]ベンゾジアゼピン)から選択される。

20

30

【0022】

癲癇に対して併用で治療的に有効である量である少なくとも2個の抗癲癇剤またはそれらの薬学的に許容される塩と、少なくとも1個の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供することが本発明の一つの目的である。この組成物において、第一および第二活性成分は一緒に、交互にまたは別々に、1個の組み合わせた単位投与形で、または2個の別々の単位投与形で投与できる。単位投与形はまた固定された組み合わせであってよい。

40

【0023】

本発明の医薬組成物は、それ自体既知の方法で製造でき、ヒトを含む哺乳動物(温血動物)への経口または直腸のような経腸、および、非経腸投与に適したものであり、少なくとも1個の薬理学的活性成分を、単独でまたは薬学的に許容される、とりわけ経腸または非経腸投与に適した担体と組み合わせる。本発明の投与形の好ましい投与経路は経口である。

【0024】

本新規医薬組成物は、例えば、約10%から約100%、好ましくは約20%から約60%の活性成分を含む。経腸または非経腸投与のための組み合わせ治療のための医薬組成物は、例えば、糖衣錠、錠剤、カプセルまたは坐薬、およびさらにアンプルのような単位投与形のものである。特記しない限り、これらはそれ自体既知の方法で、例えば、慣用の

50

混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥工程の手段により製造する。個々の投与形の個々の投与単位に包含される活性成分または複数の活性成分の単位含量は、必要な有効量が、複数の投与単位の投与により達成されるため、それ自体有効量を構成する必要はない。

【0025】

経口投与形の組成物の製造において、例えば、水、グリコール、油またはアルコールのような通常の医薬媒体；または担体、例えば、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑剤、結合剤、崩壊剤などを、例えば、粉末、カプセルおよび錠剤のような経口固体製剤の場合に用いてよい。投与が容易なため、錠剤およびカプセルが最も有利な経口投与単位形であり、この場合、固体医薬担体を明白に使用する。

【0026】

10

さらに、本発明は、癲癇の処置用医薬の製造のための、本発明の組み合わせの使用に関する。

【0027】

さらに、本発明は、癲癇を有する温血動物の処置法であり、該動物に本発明の組み合わせを癲癇に対して併用で治療的に有効である量(ここで、本化合物は、またそれらの薬学的に許容される塩の形で存在できる)で投与することを含む、方法を提供する。

【0028】

さらに、本発明は、活性成分として本発明の組み合わせを、癲癇の処置におけるそれらの同時、別々または連続した使用のための指示書と共に含む、商品包装物を提供する。

【0029】

20

特に、本発明の組み合わせの各々の活性成分の治療的有效量を、同時にまたは任意の順番で連続して投与でき、該成分を別々にまたは固定された組み合わせとして投与してよい。例えば、本発明の疾患の処置法は、同時にまたは任意の順番で連続して、併用で治療的有效である量で、好ましくは、相乗的有效量で、例えば、本明細書に記載の量に対応する一日量で、(i)遊離形または薬学的に許容される塩形の第一活性成分の投与、および(ii)遊離形または薬学的に許容される塩形の第二活性成分の投与を含む。本発明の組み合わせの個々の活性成分は、治療の経過中に別々に異なる時点で、または、別々のまたは単一の組み合わせ形で同時に投与できる。さらに、“投与”なる用語はまたインピボで活性成分に変換する活性成分のプロドラッグの使用も包含する。本発明は、したがって、同時または交互の処置のすべてのレジメンを包含すると理解されるべきであり、“投与する”なる

30

【0030】

本発明の一つの好ましい態様において、本発明の組み合わせは、単剤療法では難治性である癲癇の処置に使用する。

【0031】

本発明の組み合わせに用いる活性成分の各々の有効量は、用いる具体的な化合物または医薬組成物、投与の形態、処置する状態の重症度に依存して変化し得る。したがって、本発明の組み合わせの投与レジメンは、投与経路ならびに患者の腎機能および肝機能を含む種々の因子にしたがって選択する。通常の技術の医師、臨床医または獣医師は、該状態を予防し、抵抗し、または進行を停止させるのに必要な一つの活性成分の有効量を容易に決定でき、処方できる。毒性なしに効果をもたらす範囲内の活性成分の濃度を達成する最適な詳細は、活性成分の標的部位に対する利用能の動態に基づくレジメンを必要とする。これは、活性成分の分布、平衡および排泄の考察を含む。

40

【0032】

本発明の組み合わせに用いる組み合わせパートナーを、1個の薬剤として市販の形で用いるとき、それらの投与量および投与形態は、特記しない限り、本明細書に記載の優れた利点を得るために、各市販薬の添付文書に提供された情報にしたがって行うことができる。特に、

【0033】

フェノバルビタールは、成人患者に約1から約3 mg / 体重kgの間の総一日投与量で投与

50

してよく、小児患者に、2個の別々の単位に分けて、約3から約4 mg / 体重kgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0034】

ブリミドンは、成人患者および少なくとも9歳の小児に、0.75から1.5 gの総一日量で投与してよい。

【0035】

クロナゼパムは、成人患者に約3から約8 mgの間の総一日投与量で投与してよく、小児患者に、3個から4個の別々の単位に分けて、約0.5から約3 mgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0036】

ジアゼパムは、成人患者に約5から約10 mgの間の総一日投与量で投与してよく、小児患者に約5から約10 mgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0037】

ロラゼパムは、成人患者に約0.044 mg / 体重kgから約0.05 mg / 体重kgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0038】

カルバマゼピンは、成人患者に約600から約2000 mgの間の総一日投与量で投与してよく、6歳以上の小児患者に約400から約600 mgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0039】

オキシカルバゼピンは、成人患者に約600から約2400 mgの間の総一日投与量で投与してよく小児患者に約30から約46 mg / 体重kgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0040】

フェニトインは、成人患者に約100から約300 mgの間の総一日投与量で投与してよく、小児患者に約100から約200 mgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0041】

エトスクシミドは、成人患者に約15 mg / 体重kgの総一日投与量で投与してよく、小児患者に約20 mg / 体重kgの総一日投与量で投与してよい。

【0042】

バルプロ酸ナトリウム塩は、成人患者に約20 mg / 体重kgの総一日投与量で投与してよく、小児患者に約30 mg / 体重kgの総一日投与量で投与してよい。

【0043】

チアガビン塩酸塩一水和物は、成人患者に約15から約70 mgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0044】

ビガバトリンは、成人患者に約2から約3 gの間の総一日投与量で投与してよい。

【0045】

レベチラセタムは、16歳以上の患者に、約1000から約3000 mgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0046】

ラモトリジンは、12歳以上の患者に、約100から約200 mgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0047】

ガバペンチンは、患者に約900から約2400 mgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0048】

スルチアムは、患者に約5から約10 mg / 体重kgの間の総一日投与量で投与してよい。

【0049】

フェルバメートは、14歳以上の患者に、約2400から約3600 mgの間の総一日投与量で投与してよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 0 】

トピラメートは、成人患者に約 2 5 0 から約 5 0 0 mgの間の総一日投与量で投与してよい。

【 0 0 5 1 】

下記実施例は、本発明を、その範囲を限定することなく説明するために提供する。

【 0 0 5 2 】

実施例 1：最大電気ショック試験誘発発作

全身的緊張性 - 間代性発作を、マウスで、最大電気ショック試験 (M E S) により誘発する。簡単に言うと、雄 T i f : M A G f (S P F) マウス (1 9 - 2 5 g) の後足の発作を、一次的電極を介した交流 (5 0 H z、1 8 m A、0 . 2 s) を通すことにより誘発する。化合物およびカルバマゼピンを 0 . 5 % メチルセルロースに p . o . 投与のために溶解する (化合物の投与量：3 . 1 2 5、6 . 2 5、1 2 . 5 および 2 0 . 0 m g / k g p . o .)。すべての化合物の前処置時間は 1 時間である。1 投与量あたり 1 0 匹の動物を使用する。各実験のために、一つのグループをコントロール (プラセボ) として提供する。緊張性後足伸展発作から保護された動物の数を、各投与量および組み合わせ群で測定する。

【 0 0 5 3 】

R_1 がヒドロキシであり、 R_2 が水素であり、 R_3 がニトロであり、そして X がメチレンである式 I の化合物 (化合物 1) と、プラセボの組み合わせは、M E S 誘発発作を、マウスの 5 0 % まで、3 . 1 2 5 から 2 0 . 0 m g / k g p . o . (前処置時間：1 時間) の投与量で一貫して抑制する。7 . 5 から 2 0 . 0 m g / k g p . o . の投与量のカルバマゼピンとプラセボの組み合わせは、マウスの 8 0 % まで保護する。化合物 1 と、カルバマゼピンの組み合わせの抗痙攣効果は、各可能な例で、相加効果以上である (表 1)。

【 0 0 5 4 】

【表 1】

表 1

下記と組み合わせた化合物 1：		発作から保護された動物 %		
化合物	投与量	プラセボ	化合物 1、 3.125mg/kg	化合物 1、 6.25mg/kg
プラセボ	—	0 %	0 %	0 %
カルバマゼピン	7.5 mg/kg	0 %	4 0 %	
	1 2 . 5 m g / k g	2 0 %	8 0 %	
カルバマゼピン	1 2 . 5 m g / k g	6 0 %		9 0
	2 0 . 0 m g / k g	8 0 %		1 0 0

投与量あたり 1 0 匹の動物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/003518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K31/498	A61K31/55 A61K45/06 A61P25/08
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)		
IPC 7 A61K A61P		
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 practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, PAJ, BIOSIS, 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	DATABASE WPI Section Ch, Week 200066 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-673134 XP002291965 & CN 1 265 889 A (WANG X) 13 September 2000 (2000-09-13) abstract	1-3,8-13
X	ERNST MUTSCHLER: "Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie" 1997, WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH STUTTGART, STUTTGART, XP002291963 page 252 - page 260 in particular p. 260	1-3,8-13
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 document 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		Date of mailing of the international search report
16 August 2004		06/09/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hornich, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/003518

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARK H. BEERS, M.D., ROBERT BERKOW, M.D.: "The Merck Manual" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES, WHITEHOUSE STATION, N.J., XP002291964 page 1406 - page 1408 -----	1-4,8-13
X	DAM M: "SUMMING UP OF THE SUCCESS SO FAR GAINED THROUGH CHOICE OF DRUGS OR COMBINATIONS OF DRUGS" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA SUPPLEMENTUM, vol. 69, no. 99, 1984, pages 19-22, XP009035076 & 3RD WORKSHOP ON MEMORY FUNCTIONS, GOTHENBURG, FEB. 4-6, 1983. ACTA NEUROL SCAND SUPPL. ISSN: 0065-1427 page 19 -----	1-3,8-13
X	US 5 095 033 A (LEVY RENE H ET AL) 10 March 1992 (1992-03-10) column 1, line 39 - column 2, line 34 claims -----	1-3,8-13
X	WO 89/05642 A (FERKANY JOHN W ; PONTECORVO MICHAEL J (US)) 29 June 1989 (1989-06-29) page 6, last paragraph - page 7, paragraph 1 page 8 claims -----	1-3,8-13
X	GB 864 536 A (SAPOS S A LAB) 6 April 1961 (1961-04-06) page 2, left-hand column claims 2,3 -----	1,2,8-13
X	US 3 489 836 A (WARING WILSON SHAW) 13 January 1970 (1970-01-13) abstract column 3, line 56 - line 59 -----	1,2,8-13
X	EP 0 637 449 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI) 8 February 1995 (1995-02-08) abstract column 3, line 25 - line 33 -----	1,2,8-13
X	WO 01/39779 A (LAMBERTY YVES ; MATAGNE ALAIN (BE); UCB SA (BE); WAEGEMANS TONY (BE);) 7 June 2001 (2001-06-07) page 11, line 26 - page 12, line 23 page 15, line 29 - page 16, line 20 claims ----- -/-	1-3,8-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/003518

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DECKERS C L P ET AL: "Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: The evidence reviewed" EPILEPSIA 2000 UNITED STATES, vol. 41, no. 11, 2000, pages 1364-1374, XP009035157 ISSN: 0013-9580	1-4,8-13
A	the whole document	5-7
X	ZARNOWSKI TOMASZ ET AL: "NBQX: A selective AMPA antagonist enhances antiepileptic properties of common anticonvulsant drugs against maximal electroshock in mice" POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND PHARMACY, vol. 44, no. SUPPL., 1992, pages 258-259, XP009035158 & XI CONGRESS OF THE POLISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY AND OF THE GERMAN SOCIETY OF PHARMACOLOGY AND TOXI; GDANSK, POLAND; SEPTEMBER 16-19, 1992 ISSN: 0301-0244	1-4,8-13
A	the whole document	5-7
X	BOROWICZ KINGA K ET AL: "Interaction of GYKI 52466, a selective non-competitive antagonist of AMPA/kainate receptors, with conventional antiepileptic drugs in amygdala-kindled seizures in rats" POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 53, no. 2, March 2001 (2001-03), pages 101-108, XP009035159 ISSN: 1230-6002	1-4,8-13
A	the whole document	5-7
X	BOROWICZ KINGA K ET AL: "The non-competitive AMPA/kainate receptor antagonist, GYKI 52466, potentiates the anticonvulsant activity of conventional antiepileptics" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 281, no. 3, 1995, pages 319-326, XP002292362 ISSN: 0014-2999	1-4,8-13
A	the whole document	5-7
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003518

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SWIADER MARIUSZ ET AL: "Influence of LY 300164, an AMPA/kainate receptor antagonist upon the anticonvulsant action of antiepileptic drugs against aminophylline-induced seizures in mice." POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 55, no. 1, January 2003 (2003-01), pages 103-107, XP009035160 ISSN: 1230-6002	1-4,8-13
A	the whole document	5-7
X	CZUCZWAR S J ET AL: "LY 300164, a novel antagonist of AMPA/kainate receptors, potentiates the anticonvulsive activity of antiepileptic drugs" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 1998 NETHERLANDS, vol. 359, no. 2-3, 1998, pages 103-109, XP002292363 ISSN: 0014-2999	1-4,8-13
A	abstract	5-7
X	WO 02/03915 A (KOZACHUK WALTER E) 17 January 2002 (2002-01-17) the whole document	1-4,8-13
A	WO 98/17692 A (HLYNIANSKI DANIEL RICHARD ; UNIV WALES BANGOR (GB)) 30 April 1998 (1998-04-30) cited in the application the whole document	
A	AUBERSON Y P ET AL: "N-phosphonoalkyl-5-aminomethylquinoxaline -2,3-diones: in vivo active AMPA and NMDA(glycine) antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 2, 18 January 1999 (1999-01-18), pages 249-254, XP004152611 ISSN: 0960-894X page 249	
P,X	WO 03/042182 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; NOVARTIS AG (CH); SCHMUTZ MARKUS (CH)) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document	1-3,6-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/003518**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 9 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/003518

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 1265889	A	13-09-2000	NONE	
US 5095033	A	10-03-1992	EP 0501889 A2	02-09-1992
WO 8905642	A	29-06-1989	AU 2929489 A EP 0346445 A1 JP 2502546 T WO 8905642 A1	19-07-1989 20-12-1989 16-08-1990 29-06-1989
GB 864536	A	06-04-1961	CH 374644 A	31-01-1964
US 3489836	A	13-01-1970	GB 1028234 A BE 657925 A NL 6500096 A	04-05-1966 05-07-1965 07-07-1965
EP 0637449	A	08-02-1995	IT 1261808 B AT 161718 T DE 69407684 D1 DE 69407684 T2 DK 637449 T3 EP 0637449 A1 ES 2111891 T3 GR 3025845 T3 HK 1005771 A1	03-06-1996 15-01-1998 12-02-1998 30-04-1998 25-05-1998 08-02-1995 16-03-1998 30-04-1998 22-01-1999
WO 0139779	A	07-06-2001	AU 773418 B2 AU 1524101 A BG 106708 A BR 0015974 A CA 2392879 A1 CN 1402637 T CZ 20021904 A3 EE 200200274 A WO 0139779 A1 EP 1244456 A1 HU 0204023 A2 JP 2003515564 T NO 20022585 A SK 7492002 A3 ZA 200203690 A	27-05-2004 12-06-2001 28-02-2003 23-07-2002 07-06-2001 12-03-2003 13-11-2002 16-06-2003 07-06-2001 02-10-2002 28-03-2003 07-05-2003 25-07-2002 04-02-2003 19-08-2003
WO 0203915	A	17-01-2002	US 6191117 B1 AU 7325601 A CA 2415760 A1 EP 1305034 A2 WO 0203915 A2	20-02-2001 21-01-2002 17-01-2002 02-05-2003 17-01-2002
WO 9817692	A	30-04-1998	AT 247133 T AU 4709997 A DE 69724144 D1 EP 0946597 A1 WO 9817692 A1 US 6455691 B1 US 2002137922 A1	15-08-2003 15-05-1998 18-09-2003 06-10-1999 30-04-1998 24-09-2002 26-09-2002
WO 03042182	A	22-05-2003	CA 2463970 A1 WO 03042182 A1	22-05-2003 22-05-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 223/26	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 223/28	(2006.01)	C 0 7 D 223/26	
		C 0 7 D 223/28	

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

(72) 発明者 クルト・リンゲンヘル

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 5 7 6 ヴァイル、ファウルアッカー 3 9 番

(72) 発明者 マルクス・シュムッツ

スイス、ツェーハー - 4 1 2 4 シェーネンブーフ、バウムガルテンヴェーク 2 4 番

F ターム(参考) 4C034 DU11

4C084 AA19 AA20 MA02 NA05 NA14 ZA06 ZC02

4C086 AA01 AA02 BC32 DA38 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA06 ZC02