

(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2007-519701

(P2007-519701A)

(43) 公表日 平成19年7月19日(2007.7.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/439 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
<b>A 6 1 K 47/40 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/439	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

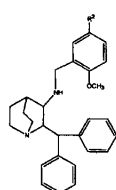
(21) 出願番号	特願2006-550323 (P2006-550323)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(86) (22) 出願日	平成17年1月6日(2005.1.6)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月1日(2006.8.1)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 国際出願番号	PCT/IB2005/000010	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 国際公開番号	W02005/082366	(72) 発明者	メアリー・アン・ヒックマン アメリカ合衆国コネチカット州0634 O. グロトン, イースタンポイントロード ・ ファイザー・グローバル・リサーチ・ア ンド・ディヴェロップメント 最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成17年9月9日(2005.9.9)		
(31) 優先権主張番号	60/540, 697		
(32) 優先日	平成16年1月30日(2004.1.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 麻酔回復を改善するためのNK-1 受容体拮抗剤

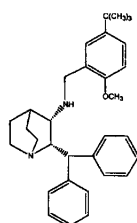
## (57) 【要約】

本発明は、麻酔回復を改善するための動物への式(I)及び(Ia)の化合物(式中、R<sup>2</sup>はメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル及びtert-ブチルからなる群から選択される)の投与に関する。

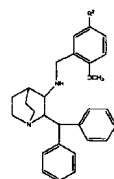
## 【化1】



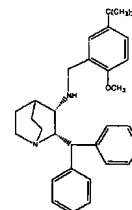
(I)



(Ia)



(I)



(Ia)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

麻酔回復の改善の治療が必要な動物に、NK-1 受容体拮抗剤、その製薬上許容される塩、該化合物若しくは該塩のプロドラッグ、又は該化合物、該塩若しくは該プロドラッグの溶媒和物若しくは水和物の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、麻酔回復の改善方法。

## 【請求項 2】

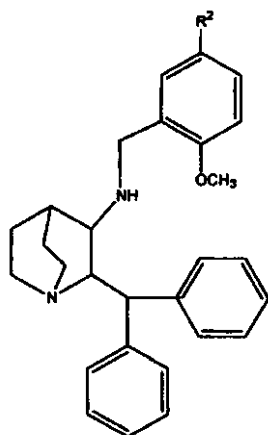
麻酔を改善するための医薬の製造における、NK-1 受容体拮抗剤、その製薬上許容される塩、該化合物若しくは該塩のプロドラッグ、又は該化合物、該塩若しくは該プロドラッグの溶媒和物若しくは水和物の使用。

10

## 【請求項 3】

NK-1 受容体拮抗剤が、式 I

## 【化 1】



I

20

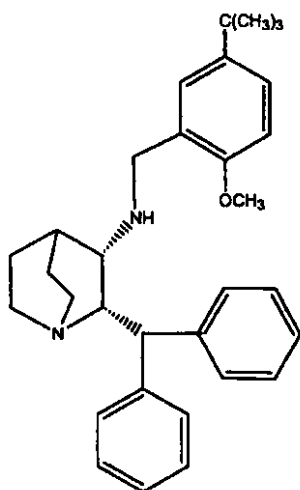
(式中、 $R^2$  はメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル及び tert-ブチルからなる群から選択される) の化合物、又はその製薬上許容される塩である、請求項 1 または 2 に記載の方法又は使用。

## 【請求項 4】

式 I の化合物が、式 I a

30

## 【化 2】



Ia

40

の化合物、すなわち、(2S,3S)-2-ベンズヒドリル-N-(5-tert-ブチル-2-メトキシベンジル)キヌクリジン-3-アミン、又はその製薬上許容される塩である、請求項 3 に記載の方法又は使用。

## 【請求項 5】

化合物が式 I a の化合物のクエン酸塩である、請求項 4 に記載の方法又は使用。

50

## 【請求項 6】

全身麻酔の投与の前、その間又はその後に組成物を非経口的、経腸的又は経口的に投与する、請求項 1 ～ 5 の何れかに記載の方法又は使用。

## 【請求項 7】

組成物を非経口的に投与する、請求項 6 に記載の方法又は使用。

## 【請求項 8】

組成物が製薬上許容されるシクロデキストリンをさらに含む、請求項 7 に記載の方法又は使用。

## 【請求項 9】

NK - 1 受容体拮抗剤の量が患者の体重 1 kg あたり 0.01mg ~ 100mg である、請求項 7 または 8 に記載の方法又は使用。

## 【請求項 10】

NK - 1 受容体拮抗剤；その製薬上許容される塩、該化合物若しくは該塩のプロドラッグ、又は該化合物、該塩若しくは該プロドラッグの溶媒和物若しくは水和物を含む、麻酔回復を改善するための医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

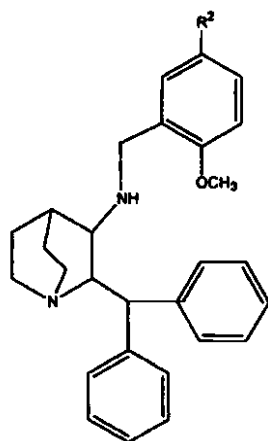
## 【0001】

本発明は、NK - 1 受容体拮抗剤の医薬組成物の治療有効量を動物に投与する工程を含む、麻酔回復の改善方法に関する。

## 【0002】

特に、本発明は、麻酔回復を改善するための動物への式 I の化合物（式中、 $R^2$  はメチル、エチル、イソプロピル、sec - ブチル及び tert - ブチルからなる群から選択される）の投与に向けられる。

## 【化 1】

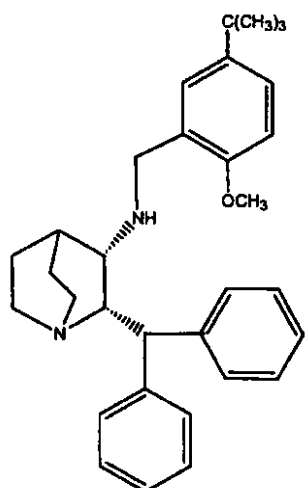


I

## 【0003】

本発明は、特に、麻酔回復を改善するための動物への式 I a の化合物の投与に向けられる。

## 【化 2】

**Ia**

10

## 【背景技術】

## 【0004】

NK-1受容体拮抗剤である式I及びIaの化合物は、哺乳類に対して制吐剤として有効である。式I及びIaの化合物はU.S. 6,222,038及びU.S. 6,255,320の主題である。これらの化合物の製造はそれらに記載されている。U.S. 5,393,762も、NK-1受容体拮抗剤を用いる医薬組成物及び嘔吐の治療を記載している。WO 03/009848は、コンパニオン動物における異常な不安行動の治療のためのNK-1受容体拮抗剤の使用を記載している。上記特許及び本明細書で引用する他の全ての参考文献の本文を、参照により全体として組み入れる。

20

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

全身麻酔後に回復した動物は、しばしば情動不安な気分を発現し、そして過度の発声及び無目的な動きのような行動を示す。回復期間中に、動物は、早期には胸を地面に付けて腹ばいになる姿勢を取ろうとして、一方後期にはすぐに立ち上がろうとするか又は歩こうとして、特に頭に外傷を受けることがある。この傷害の危険性は中でもウマで著しく高く、特殊化した回復区画があるにも拘らず、ウマは麻酔から回復するとウマ自身及び医療スタッフをしばしば傷つける。この潜在的に外傷性の無目的な動きを減少させることによって麻酔回復の質を改善できる物質を、麻酔誘導の前、麻酔エピソードの間又は麻酔の後に動物に投与することには、価値があるだろう。

30

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

一つの態様において、本発明は、麻酔回復の改善の治療が必要な動物に、NK-1受容体拮抗剤；その製薬上許容される塩、該化合物若しくは該塩のプロドラッグ、又は該化合物、該塩若しくは該プロドラッグの溶媒和物若しくは水和物の医薬組成物の治療有効量を投与する工程を含む、麻酔回復の改善方法に向けられる。

40

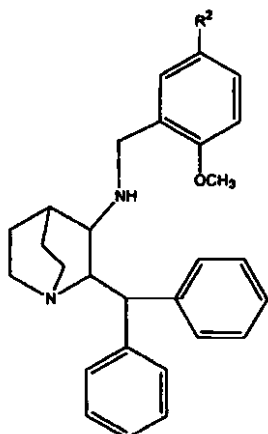
## 【0007】

もう一つの態様において、本発明は、麻酔回復を改善するための医薬の製造における、NK-1受容体拮抗剤；その製薬上許容される塩、該化合物若しくは該塩のプロドラッグ、又は該化合物、該塩若しくは該プロドラッグの溶媒和物若しくは水和物の使用に向けられる。

## 【0008】

一つの実施形態において、NK-1受容体拮抗剤は式Iの化合物

## 【化 3】



I

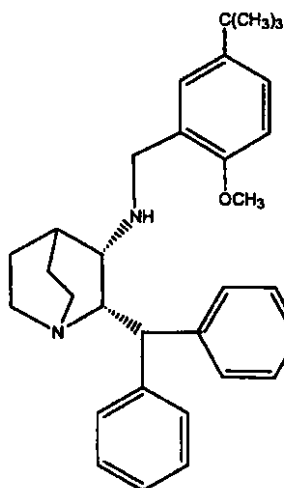
10

(式中、 $R^2$ はメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル及び tert-ブチルからなる群から選択される)、又はその製薬上許容される塩である。

## 【0009】

好ましい実施形態において、式 I の化合物は式 I a の化合物

## 【化 4】



Ia

20

30

すなわち、(2S,3S)-2-ベンズヒドリル-N-(5-tert-ブチル-2-メトキシベンジル)キヌクリジン-3-アミン、又はその製薬上許容される塩である。より好ましい実施形態において、化合物は式 I a の化合物のクエン酸塩、例えばクエン酸塩一水塩である。

## 【0010】

好ましい実施形態において、組成物は全身麻酔の投与の前、その間又はその後に非経口的、経腸的又は経口的に投与される。

## 【0011】

優先的には、組成物は非経口的に投与され、医薬組成物は製薬上許容されるシクロデキストリンをさらに含む。優先的には、シクロデキストリンは -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル -シクロデキストリン又は置換されたシクロデキストリンである。好ましい実施形態において、シクロデキストリンはスルホブチルエーテル -シクロデキストリンであり、そしてNK-1受容体拮抗剤は(2S,3S)-2-ベンズヒドリル-N-(5-tert-ブチル-2-メトキシベンジル)キヌクリジン-3-アミンである。

40

## 【0012】

好ましい実施形態において、組成物は製薬上許容される保存剤、好ましくはメタクレゾールをさらに含む。

## 【0013】

50

もう一つの実施形態において、本発明は、NK-1受容体拮抗剤；その製薬上許容される塩、該化合物若しくは該塩のプロドラッグ、又は該化合物、該塩若しくは該プロドラッグの溶媒和物若しくは水和物を含む、麻酔回復を改善するための医薬組成物を提供する。

【0014】

定義

本明細書で用いられるように、「式Iの化合物」及び「本発明の化合物」という用語は、式Iの1種の化合物又は数種の化合物、そのプロドラッグ及び該化合物若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩を意味する。式Iの化合物を指す場合の「化合物」という用語は、該化合物のプロドラッグ及び該化合物又は該プロドラッグの製薬上許容される塩をも包含する。

10

【0015】

本明細書で用いられるように、「ニューロキニン受容体拮抗剤」という用語は、式Iの化合物又はNK-1ニューロキニン受容体に特異的に結合できる種々のリガンド、化合物及び/又は物質を包含するが、これらに限定されず、そしてピペラジン化合物、スピロ-置換されたアザ環、ジアルキン(dialkyl)ピペラジノ化合物、トリプトファン尿素、多環式アミン化合物、置換されたアリール脂肪族化合物、芳香族アミン化合物、第四級アンモニウム塩又は芳香族アミン化合物、アリールで置換されたヘテロ環、多環式アミン化合物、置換されたアリールピペラジン、カルボキサミド誘導体、ビス-ピペラジニル非ペプチド化合物、それらの塩、並びに当業者に公知の他の任意の同様のニューロキニン受容体拮抗剤を包含するが、これらに限定されない。

20

【0016】

本明細書で用いられるように、「麻酔回復の改善」という用語は、過度の発声及び/又は無目的な動き(胸を地面に付けて腹ばいになる姿勢を取ること及びすぐに立ち上がって歩こうとすることを包含する)を減少させることによって、麻酔回復の質を改善することを包含する。

【0017】

本明細書で用いられるように、「シクロデキストリン」という用語は、環状オリゴ糖を意味する。シクロデキストリンは形及び大きさが典型的に変動するが、疎水性の空洞を定め、そして他の有機分子と、塩と及びハロゲンと、固体状態で又は水溶液中で包接化合物を形成することができる。シクロデキストリンの製造方法は当業者に周知であり、そして多くのシクロデキストリンが市販されている。シクロデキストリンの三つの主な種類：  
- シクロデキストリン、  
- シクロデキストリン及び  
- シクロデキストリンがある。「シクロデキストリン」という用語はまた、側鎖として任意の有機部分又はヘテロ有機部分を含有する種々の置換されたシクロデキストリンを包含する。置換されたシクロデキストリンはまた、アルキル化されているか、ヒドロキシアルキル化されているか又はスルホアルキルエーテルを形成するように反応させたシクロデキストリンを包含する。

30

【0018】

本明細書で用いられるように、シクロデキストリン及び/又は置換されたシクロデキストリンは、スルホブチルエーテルシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、ヒドロキシエチルシクロデキストリン、グリコシルシクロデキストリン、マルトシルシクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-  
- シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-  
- シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-  
- シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-  
- シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-  
- シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル-  
- シクロデキストリン、グルコシル-  
- シクロデキストリン、ジグリコシル-  
- シクロデキストリン、マルトシル-  
- シクロデキストリン、マルトシル-  
- シクロデキストリン、マルトトリアルシル-  
- シクロデキストリン、マルトトリアルシル-  
- シクロデキストリン、ジマルトシル-  
- シクロデキストリン、シクロデキストリン誘導体、そのシクロデキストリン誘導体の混合物、マルトシル-  
- シクロデキストリン/ジマルトシル-  
- シクロデキストリンのような混合物、及び当業者に公知の他の任意の同様のシクロデキストリンを包含するが、これらに限定されない。

40

50

## 【 0 0 1 9 】

本明細書で用いられるように、「哺乳類」又は「動物」という用語は、ヒト、コンパニオン動物（例えば、イヌ、ネコ及びウマ、特にイヌ）、食料源動物（例えば、ウシ、ブタ及びヒツジ）、動物園の動物及び他の同様の動物種を指す。

## 【 0 0 2 0 】

「治療有効量」という用語は、(i)本明細書に記載した特定の症状又は障害を治療又は予防するか、(ii)特定の症状又は障害の一つ又はそれ以上の徴候を軽減、改善又は除去するか、又は(iii)特定の症状又は障害の一つ又はそれ以上の徴候の発症を予防又は遅延させる本発明の化合物の量を意味する。

## 【 0 0 2 1 】

「製薬上許容される」という用語は、物質又は組成物が化学的及び／又は毒物学的に、製剤を構成する他方の成分、及び／又はそれで治療される哺乳類と適合性であるべきことを示す。

## 【 0 0 2 2 】

「治療すること」、「治療する」又は「治療」という用語は、待機的治療及び防止的治療、すなわち予防的治療の両方を包含する。

## 【 0 0 2 3 】

本発明の他の利点は、下記の詳細な記載を参照して添付の図面と一緒に考慮すれば、それらがより良く理解されるようになるので容易に認識されるだろう。

図 1 は、イヌにおける麻酔回復の質に対する式 I a の化合物の効果を示すチャートである。

## 【 0 0 2 4 】

本発明は、全身麻酔の投与の前、その間又はその後に N K - 1 拮抗剤を投与することによる、患者における麻酔回復の改善方法を提供する。特に、本発明は、患者における麻酔回復を改善するための、全身麻酔の投与の前、その間又はその後の式 I 又は I a の化合物の投与に向けられる。全身麻酔後に式 I 又は I a の化合物を投与する場合、それは回復期中に約三十（30）分以内に優先的に投与される。

## 【 0 0 2 5 】

式 I 及び I a の化合物は、U.S. 6,222,038 又は U.S. 6,255,038 に記載されたように製造することができる。式 I 又は I a の化合物の塩、特にクエン酸塩は、上記特許に記載されたように製造することができる。別法として、式 I の化合物はまた、Pfizer, Inc. に譲渡され同社が所有する同時継続中の U.S. 仮出願第 60/541,323 号に記載されたように製造することができる。

## 【 0 0 2 6 】

式 I a の化合物の結晶性クエン酸塩一水塩の一つの可能な製造法は、遊離塩基 47グラムをイソプロピルエーテル 470mL中に周囲条件下で懸濁させることによる。このスラリーにクエン酸無水物 21.42グラムを室温で加えた。この混合物を水 150mL中で十八時間懸濁させることにより一水塩に変換し、そして濾過し、白色結晶性固体を得た。

## 【 0 0 2 7 】

注射可能な製剤は、治療有効量の式 I 又は I a の化合物を製薬上許容される水性希釈剤に溶解することによって製造することができる。式 I 又は I a の化合物の製薬上許容される塩、例えばクエン酸塩又はリンゴ酸塩を使用することもできる。シクロデキストリンを約 2 % ~ 約 40 % の濃度で溶液に加えることができる。好ましくは、シクロデキストリンは医薬組成物の約 5 % ~ 約 20 %、より好ましくは約 5 % ~ 約 10 % を占める。式 I 又は I a の化合物、シクロデキストリン及び製薬上許容される保存剤を含む医薬組成物は、Pfizer, Inc. に譲渡され同社が所有する同時継続中の U.S. 仮出願第 60/540,897 号に記載されている。式 I 又は I a の化合物及び医薬組成物の注射部位寛容性の改善方法は、Pfizer, Inc. に譲渡され同社が所有する同時継続中の U.S. 仮出願第 60/540,644 号に記載されている。上記出願を、全ての目的で全体として組み入れる。

## 【 0 0 2 8 】

10

20

30

40

50

本明細書で用いられるように、本発明の目的で投与単位についての「治療有効量」は、典型的には約0.5mg～約500mgの活性成分であってよい。しかしながら、用量は治療される動物の種、多様性、その他、疾患の重症度、動物の体重及び投与経路に応じて変動することができる。従って、体重に基づいて、活性成分の典型的な用量範囲は、動物の体重1kg当たり約0.01～約100mgであってよい。好ましくは、この範囲は動物の体重1kg当たり約0.10mg～約10mgである。

#### 【0029】

獣医診療者又は当業者は特定の個々の患者に適する投与量を決定することができ、これは特定の患者の種、年齢、体重、反応及び投与経路により変動することができる。上記用量は平均的な場合の例示である。従って、より高いか又はより低い投与量範囲は上記ファクターに応じて正当化され、そして本発明の範囲内にある。

10

#### 【0030】

本発明の方法によれば、式I又はIaの化合物と少なくとも1種の他の医薬との組み合わせを一緒に投与する場合には、このような投与は時間的に逐次又は同時であってよく、逐次投与が好ましい。逐次投与について、式I又はIaの化合物及び追加の医薬は任意の順序で投与することができる。例えば、式I又はIaの化合物は、麻酔前投与の前、その間又はその後に投与することができる。式I又はIaの化合物及び追加の医薬を逐次的に投与する場合、それぞれの投与は同一又は異なる方法によることができる。

#### 【0031】

本発明の方法によれば、本発明の化合物又は式I若しくはIaの化合物と少なくとも1種の追加の医薬との組み合わせ（本明細書で「組み合わせ」と呼ぶ）は、好ましくは医薬組成物の形態で投与される。従って、式I又はIaの化合物の組成物は、経口、口腔、経鼻及び非経口（例えば静脈内、筋肉内又は皮下）を包含する種々の手段で患者に投与及ぼすることができる。

20

#### 【0032】

非経口注射に適する組成物は、一般的に製薬上許容される滅菌した水性又は非水性の溶液、分散液、懸濁液、エマルジョン、及び注射可能な滅菌溶液又は分散液に再構築するための滅菌粉末を包含する。好適な水性及び非水性の担体又は希釈剤（溶剤及びビヒクルを包含する）の例は、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、その他）、それらの好適な混合物、植物油（例えばオリーブ油）及び注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルを包含する。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用により、分散液の場合は必要な粒径の維持により、そして界面活性剤の使用により維持することができる。組成物の微生物汚染の防止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤を用いて行うことができる。

30

#### 【0033】

経口投与のための固体投与形態は、カプセル、錠剤、粉末及び顆粒を包含する。このような固体投与形態において、本発明の化合物又は組み合わせは、少なくとも1種の慣用の不活性製薬賦形剤（又は担体）、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムと、又は(a)充填剤又は増量剤（例えば澱粉、乳糖、ショ糖、マンニトール、ケイ酸、その他）；(b)結合剤（例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、アカシア、その他）；(c)湿潤剤（例えばグリセロール、その他）；(d)崩壊剤（例えば寒天、炭酸カルシウム（calcium carbonate）、ジャガイモ又はタピオカ澱粉、アルギン酸、ある種の複合ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、その他）；(e)溶解遅延剤（例えばパラフィン、その他）；(f)吸収促進剤（例えば第四級アンモニウム化合物、その他）；(g)湿潤剤（例えばセチルアルコール、グリセロールモノステアレート、その他）；(h)吸着剤（例えばカオリン、ベントナイト、その他）；及び/又は(i)滑沢剤（例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、その他）と混合される。カプセル及び錠剤の場合、投与形態はまた、緩衝剤を含むことができる。

40

#### 【0034】

50



同様の種類の固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコール、その他のような賦形剤を用いた軟質又は硬質充填ゼラチンカプセル中の充填物として使用することができる。

#### 【0035】

固体投与形態、例えば錠剤、糖衣錠、カプセル及び顆粒は、コーティング及びシェル、例えば腸溶性コーティング及び当技術分野で周知の他のものを用いて製造することができる。それらはまた、乳白剤を含有することができ、そしてそれらが本発明の化合物及び/又は追加の医薬を遅延方式で放出するような組成物であってもよい。使用できる包埋組成物の例は高分子物質及びワックスである。薬剤はまた、適切ならば、1種又はそれ以上の上記賦形剤と一緒にマイクロカプセル封入形態であってもよい。

10

#### 【0036】

経口投与のための液体投与形態は、製薬上許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを包含する。本発明の化合物又は組み合わせに加えて、液体投与形態は当技術分野で慣用される不活性希釈剤、例えば水又は他の溶剤、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、その他）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、又はこれらの物質の混合物、その他を含有することができる。

20

#### 【0037】

このような不活性希釈剤のほかに、組成物はまた、賦形剤、例えば湿潤剤、乳化及び懸濁化剤、甘味料、矯味矯臭剤、及び芳香剤を含むことができる。

#### 【0038】

懸濁液は、本発明の化合物又は組み合わせに加えて、懸濁化剤、例えばエトキシ化イソステアрилアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガント、又はこれらの物質の混合物、その他をさらに含むことができる。

#### 【実施例】

#### 【0039】

30

#### 〔実験〕

研究に利用した動物を適切な暖房及び換気装置を備えた標準的施設に保持した。全てのイヌを全身麻酔下においた。麻酔の持続時間、抜管までの時間及び胸を地面につけて腹ばいになる姿勢をとるまでの時間を記録した。また、発声及び無目的な動きのような情動不安の徴候となる行動を記録した。視覚的アナログ尺度（「VAS」）を用いて全回復期間の「質」を採点した。

#### 【0040】

本明細書で用いられるように、「麻酔の持続時間」という用語は、挿管から麻酔ガスの中止までに経過した分単位の時間である。

#### 【0041】

40

本明細書で用いられるように、「抜管までの時間」という用語は、麻酔ガスの中止から自発的嚥下により気管内チューブの除去を必要とするまでに経過した分単位の時間である。

#### 【0042】

本明細書で用いられるように、「胸を地面につけて腹ばいになる姿勢をとるまでの時間」という用語は、麻酔ガスの中止からイヌが身体的に胸を地面につけて腹ばいになる姿勢をとり且つイヌ自身でその姿勢を維持できるまでに経過した分単位の時間である。

#### 【0043】

#### 回復期間の評価

視覚的アナログ尺度（「VAS」）を用いて回復期間の「質」を採点した（0 = 順調な回

50

復、10 = 過酷な回復)。考慮したファクターは、発声、無目的な動き、及びイヌが経験する情動不安の主観的程度を包含したが、これらに限定されない。治療の割り当てを知らない研究指導者が、回復スコアをつけた。

#### 【0044】

##### 統計的分析

上記手順により行った二つの試験からのデータを分析目的のために組み合わせた。下記の表及び図のデータは平均 ± 標準偏差である。麻酔の持続時間、抜管までの時間及び胸を地面につけて腹ばいになる姿勢をとるまでの時間のデータを、平均値について対 t - 検定法を用いて Excel で分析した。回復 VAS データを、SAS Statistical Software を用いて分析した。

10

#### 【0045】

##### 実験 A：式 I a の化合物 1.0mg / kg 用量、生理食塩水コントロール

体重が約 16 ~ 26 キログラムの雌雄両方の実験用雑種成熟イヌに、麻酔前投与の 1 時間前に式 I a の化合物 1.0mg / kg を皮下投与した。コントロールイヌには、麻酔前投与の 1 時間前に等体積の生理食塩水を皮下投与した。麻酔の持続時間、抜管までの時間及び胸を地面につけて腹ばいになる姿勢をとるまでの時間を記録した。麻酔及び回復の期間中に患者を連続的にモニターした。

#### 【0046】

##### 式 I a の化合物 1.0mg / kg 用量の調製：

式 I a の化合物 (10mg / mL) 及び SBE - CD (10%) を蒸留水に溶解して溶液を形成することによって製剤を調製した。この溶液を音波処理して完全な溶解を促進し、注射する前に 0.22 µm Millipore シリンジトップフィルターに通して濾過した。

20

#### 【0047】

##### 用量の投与：

式 I a の化合物 (1.0mg / kg) の溶液又は生理食塩水プラセボ (0.1mL / kg) を皮下注射 (「SC」) により投与した。

#### 【0048】

##### 麻酔プロトコール：

下記のプロトコールを用いて全身麻酔を導入した：

- (1) 麻酔前投与の 1 時間前に、上記のように調製した式 I a の化合物の用量又は生理食塩水コントロール (0.1mL / kg) の何れかの皮下投与で患者を処理した。
- (2) 導入 (麻酔前) の三十 (30) 分前に、患者にグリコピロレート (0.01mg / kg SC) 及びブトルファノール (0.1mg / kg SC) を投与した。
- (3) 導入期間中に、患者に静脈内メトヘキシタール (8 mg / kg IV) を投与した。
- (4) 次いで患者を 0.5 ~ 3 % の範囲の濃度の吸入イソフルランで維持した。

30

#### 【0049】

##### 結果及び考察：

麻酔の持続時間、抜管までの時間及び胸を地面につけて腹ばいになる姿勢をとるまでの時間は、化合物 I a 及び生理食塩水のグループについて類似していた (表 1)。化合物 I a の用量を投与したイヌは、生理食塩水の用量を投与したイヌよりも有意に低い回復スコアを得た (p = 0.02、表 1、図 1)。化合物 I a の用量を投与したイヌの回復 VAS スコアは、生理食塩水コントロールよりも 43.9% 低かった。この研究の結果は、麻酔前の化合物 I a の投与がイヌにおける麻酔回復の質を改善したことを示している。式 I a の化合物の用量を投与したイヌは、生理食塩水コントロールよりも少ない発声、少ない無目的な動き及び少ない起立時運動失調を示した。

40

#### 【0050】

【表 1】

表 1  
麻酔回復に関する種々にパラメータに対する式 I a の化合物の効果

イヌ ID	生理食塩水 (0.1 mL/kg SC)				式 I a の化合物 (1 mg/kg SC)			
	麻酔の持続時間 (分)	抜管までの時間 (分)	胸を地面につけて腹ばいになるまでの時間 (分)	回復の質 (cm)	麻酔の持続時間 (分)	抜管までの時間 (分)	胸を地面につけて腹ばいになるまでの時間 (分)	回復の質 (cm)
30467	30	2	5	2.4	30	1	3	2.4
00345	28	1	3	8.7	30	2	4	7.1
00368	29	1	8	1.4	30	2	3	1.4
30390	30	4	6	2.2	30	2	6	2.1
227641	30	3	5	4.2	29	1	3	0.7
226998	30	1	2	5.3	30	3	3	0.9
60791	30	1	11	5.4	34	5	1	3.9
MEE	30	7	14	0.6	30	4	11	0.2
MJG	30	4	12	0.8	30	4	9	1.1
MES	30	3	5	3.3	30	5	7	1.8
MFU	28	1	5	7.8	30	2	9	1.9
MHI	30	1	3	7.2	30	5	6	4.7
平均 ± SD	30 ± 1	2 ± 2	7 ± 4	4.1 ± 2.8	30 ± 1	3 ± 2	5 ± 3	2.3 ± 2 *
p vs 生理食塩水	N/A	N/A	N/A	N/A	0.1	0.4	0.3	0.02

\* 生理食塩水コントロールと有意に相異、 $p < 0.05$

【 0 0 5 1 】

実験 B : 式 I a の化合物 0.5mg / kg用量

体重が 9 ~ 16 キログラムであり、そして歯科予防法のために麻酔を受けた十五頭の実験用高齢ビーグルイヌをこの研究に用いた。全てのイヌを麻酔前に一夜絶食させた。実験用イヌに式 I a の化合物 0.5mg / kg を麻酔前投与の時点で皮下投与した。コントロールイヌには、ルーチンの麻酔前投与以外の処理は行わなかった。麻酔の持続時間、抜管までの時

10

20

30

40

50

間及び胸を地面につけて腹ばいになる姿勢をとるまでの時間を記録した。

【0052】

式I aの化合物0.5mg/kg用量の調製：

式I aの化合物（10mg/mL）及びSBE-CD（10%）を蒸留水に溶解して溶液を形成することによって製剤を調製した。この溶液を音波処理して完全な溶解を促進し、注射する前に0.22µm Millipore シリンジトップフィルターに通して濾過した。

【0053】

用量の投与：

式I aの化合物（0.5mg/kg）の溶液を皮下注射により投与した。

【0054】

麻酔プロトコール：

下記のプロトコールを用いて全身麻酔を導入し、維持した：

(1) 麻酔前投与：上記のように調製した式I aの化合物の用量を皮下投与することによって、実験患者を処理した。実験及びコントロールの両方の患者にグリコピロレート（0.01mg/kg SC）、ブトルファノール（0.1mg/kg SC）及びペニシリン（30,000ユニット/kg SC）を投与した。

(2) 導入期間中に、患者に静脈内メトヘキシタール（8mg/kg IV）を投与した。

(3) 次いで患者を0.5～3%の範囲の濃度の吸入イソフルランで維持した。

【0055】

麻酔及び回復の期間中に患者を連続的にモニターした。

【0056】

結果及び考察：

実験及びコントロールのグループ間には、麻酔の持続時間、抜管までの時間、又は胸を地面につけて腹ばいになる姿勢をとるまでの時間又は回復期間の「順調さ」の視覚的アナログスコアに関して統計的な差はなかった（表2）。主観的には、術前期間中に式I aの化合物（0.5mg/kg SC）で治療したイヌは、コントロールイヌよりも回復期間中の不安が少ないように見える傾向があった。治療したイヌは、回復期間の順調さに関してコントロールイヌよりも低い視覚的アナログスコアを得る傾向があった。全ての治療イヌ（7頭のうち7頭）は5cm未満の視覚的アナログスコアを得たが、コントロールイヌの50%だけ（8頭のうち4頭）が5cm未満の視覚的アナログスコアを得た。

【0057】

10

20

30

【表 2】

表 2  
ビーグルイヌにおける全身麻酔に対する式 I a の化合物 (0.5mg/kg SC)  
の術前投与の効果

	前投与から導入 までの間隔 平均 $\pm$ SD (分)	麻酔の接続時間 平均 $\pm$ SD (分)	麻酔前投与から 終了までの間隔 平均 $\pm$ SD (分)	抜管までの時間 平均 $\pm$ SD (分)	胸を地面につけて 腹はいになる姿勢 をとるまでの時間 平均 $\pm$ SD (分)	回復スコア (cm)
式 I の化合物 0.5 mg/kg SC	60.14 $\pm$ 39.63	73.43 $\pm$ 17.97	133.57 $\pm$ 35.48	5.00 $\pm$ 4.47	10.86 $\pm$ 10.67	3.46 $\pm$ 1.54
コントロール	84.25 $\pm$ 54.61	69.75 $\pm$ 12.19	154.00 $\pm$ 55.37	5.13 $\pm$ 3.27	11.13 $\pm$ 4.45	4.59 $\pm$ 2.24

10

20

30

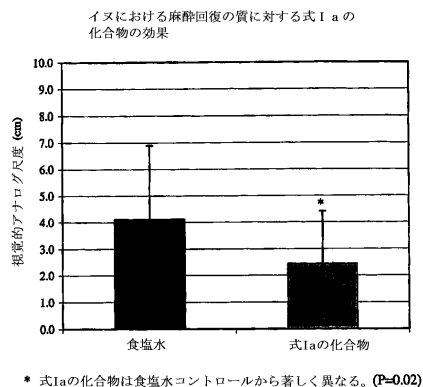
40

【図面の簡単な説明】

【0058】

【図 1】イヌにおける麻酔回復の質に対する式 I a の化合物の効果を示すチャートである。

【図 1】



## 【手続補正書】

【提出日】平成17年11月28日(2005.11.28)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

麻酔回復の質の改善が必要な動物に、NK-1受容体拮抗剤、その製薬上許容される塩、該化合物若しくは該塩のプロドラッグ、又は該化合物、該塩若しくは該プロドラッグの溶媒和物若しくは水和物の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、過度の発声及び／又は無目的な動きの減少による麻酔回復の質の改善方法。

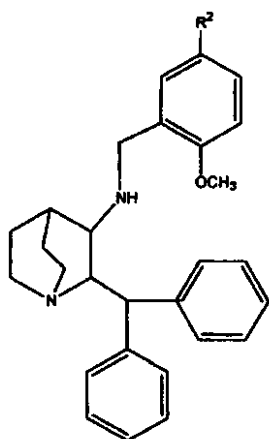
【請求項 2】

過度の発声及び／又は無目的な動きの減少により麻酔回復の質を改善するための医薬の製造における、NK-1受容体拮抗剤、その製薬上許容される塩、該化合物若しくは該塩のプロドラッグ、又は該化合物、該塩若しくは該プロドラッグの溶媒和物若しくは水和物の使用。

【請求項 3】

NK-1受容体拮抗剤が、式I

## 【化 1】

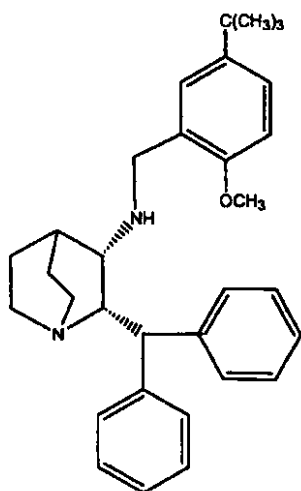
**I**

(式中、 $R^2$ はメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル及び tert-ブチルからなる群から選択される)の化合物、又はその製薬上許容される塩である、請求項1または2に記載の方法又は使用。

## 【請求項4】

式Iの化合物が、式Ia

## 【化2】

**Ia**

の化合物、すなわち、(2*S*,3*S*)-2-ベンズヒドリル-N-(5-tert-ブチル-2-メトキシベンジル)キヌクリジン-3-アミン、又はその製薬上許容される塩である、請求項3に記載の方法又は使用。

## 【請求項5】

化合物が式Iaの化合物のクエン酸塩である、請求項4に記載の方法又は使用。

## 【請求項6】

全身麻酔の投与の前、その間又はその後に組成物を非経口的、経腸的又は経口的に投与する、請求項1～5の何れかに記載の方法又は使用。

## 【請求項7】

組成物を非経口的に投与する、請求項6に記載の方法又は使用。

## 【請求項8】

組成物が製薬上許容されるシクロデキストリンをさらに含む、請求項7に記載の方法又は使用。

## 【請求項9】

NK-1拮抗剤の量が患者の体重1kgあたり0.01mg～100mgである、請求項7または8に記載の方法又は使用。

## 【請求項10】

N K - 1 受容体拮抗剤、その製薬上許容される塩、該化合物若しくは該塩のプロドラッグ、又は該化合物、該塩若しくは該プロドラッグの溶媒和物若しくは水和物を含む、過度の発声及び／又は無目的な動きの減少により麻酔回復の質を改善するための医薬組成物。



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/IB2005/000010

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7 A61K31/439 A61P39/00 A61P41/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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, EMBASE, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/009848 A (PFIZER PRODUCTS INC; BRONK, BRIAN, SCOTT; HICKMAN, MARY, ANNE; KILROY,) 6 February 2003 (2003-02-06) page 11, line 1 - line 5 page 16, line 5 - line 15	10
X	WO 00/73304 A (PFIZER PRODUCTS INC; CASTALDI, MICHAEL, JAMES; QUALLICH, GEORGE, JOSEP) 7 December 2000 (2000-12-07) claims 6,7	10
Y	----- -/-	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 March 2005		19/04/2005
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  Loher, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB2005/000010

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GARDNER C ET AL: "Inhibition of anaesthetic-induced emesis by a NK1 or 5-HT3 receptor antagonist in the house musk shrew, <i>Suncus murinus</i> " NEUROPHARMACOLOGY 1998 UNITED KINGDOM, vol. 37, no. 12, 1998, pages 1643-1644, XP002321891 ISSN: 0028-3908 page 1643, column 1, line 1 - line 2 page 1643, column 2, line 22; figure 1	1,2,6,7, 9,10
Y	-----	1-9
X	DIEMUNSCH P ET AL: "Antiemetic activity of the NK1 receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery" BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA 1999 UNITED KINGDOM, vol. 82, no. 2, 1999, pages 274-276, XP002321892 ISSN: 0007-0912 page 274, column 1, line 1 - line 3 page 275, column 1, paragraphs 2,3	1,2,6,7, 9,10
Y	-----	1-9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/IB2005/000010

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03009848	A	06-02-2003	CA 2448722 A1	06-02-2003
			CZ 20040034 A3	16-02-2005
			EP 1411946 A1	28-04-2004
			HU 0401154 A2	28-10-2004
			WO 03009848 A1	06-02-2003
			JP 2005504029 T	10-02-2005
			NZ 529606 A	19-12-2003
			SK 252004 A3	04-03-2005
			US 2003139443 A1	24-07-2003
WO 0073304	A	07-12-2000	AT 244239 T	15-07-2003
			AU 767334 B2	06-11-2003
			AU 4424800 A	18-12-2000
			BG 106204 A	31-07-2002
			BR 0011094 A	19-03-2002
			CA 2372238 A1	07-12-2000
			CN 1353711 A ,C	12-06-2002
			CZ 20014269 A3	17-04-2002
			DE 60003679 D1	07-08-2003
			DE 60003679 T2	27-05-2004
			DK 1181290 T3	29-09-2003
			EA 3731 B1	28-08-2003
			EE 200100656 A	17-02-2003
			EP 1181290 A1	27-02-2002
			ES 2199825 T3	01-03-2004
			HR 20010904 A1	28-02-2003
			HU 0201301 A2	28-08-2002
			WO 0073304 A1	07-12-2000
			JP 2003501354 T	14-01-2003
			MX PA01012325 A	22-07-2002
			NO 20015848 A	18-12-2001
			NZ 515349 A	26-03-2004
			PL 352716 A1	08-09-2003
			PT 1181290 T	30-09-2003
			SI 1181290 T1	31-12-2003
			SK 17332001 A3	02-07-2002
			TR 200103473 T2	22-04-2002
			US 6255320 B1	03-07-2001
			ZA 200109775 A	28-11-2002

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
A 6 1 P 23/00 (2006.01) A 6 1 K 47/40  
A 6 1 P 23/00

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 クリスティーン・エドナ・ミスケル  
イギリス国ケント C T 1 3 9 N J . サンドウィッチ . ラムズゲイトロード . ヨーロピアン・ファ  
ルマ・パテント・デパートメント . ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロッ  
プメント

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB11 CC01 CC42 CC46 EE39A EE39E FF15  
4C084 AA17 MA05 MA17 MA21 MA22 MA23 MA35 MA37 MA38 MA41  
MA43 MA52 MA55 MA57 MA59 MA60 MA66 NA14 NA15 ZA022  
ZA042 ZC202 ZC422  
4C086 AA01 AA02 CB17 GA14 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 MA07  
MA52 MA55 MA60 NA14 NA15 ZA02 ZA04 ZC20 ZC42