

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4664505号
(P4664505)

(45) 発行日 平成23年4月6日(2011.4.6)

(24) 登録日 平成23年1月14日(2011.1.14)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/5375	(2006.01)	A 6 1 K	31/5375
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08

請求項の数 18 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-602018 (P2000-602018)
(86) (22) 出願日	平成12年2月29日 (2000.2.29)
(65) 公表番号	特表2004-513061 (P2004-513061A)
(43) 公表日	平成16年4月30日 (2004.4.30)
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/005109
(87) 国際公開番号	W02000/051546
(87) 国際公開日	平成12年9月8日 (2000.9.8)
審査請求日	平成19年1月16日 (2007.1.16)
(31) 優先権主張番号	60/122, 277
(32) 優先日	平成11年3月1日 (1999.3.1)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/148, 324
(32) 優先日	平成11年8月11日 (1999.8.11)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500293320
	サノヴィオン ファーマシューティカルズ
	インコーポレーテッド
	アメリカ合衆国 01752 マサチュー
	セッツ州, マルボロ, ロック ドライブ
	111
(74) 代理人	100091096
	弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人	100118773
	弁理士 藤田 節
(74) 代理人	100112346
	弁理士 内藤 由美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビュープロピオン代謝物質ならびにその合成方法および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療上有効な量の (R, S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3, 5, 5 - トリメチルモルホリノールまたは製薬上許容されるその塩を含む、勃起機能障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

経口投与、経皮投与または粘膜投与に適している、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

5 - HT₃ アンタゴニストをさらに含む、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

5 - HT₃ アンタゴニストが、グラニセトロン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、レンザプリド、ザコプリド、トロピセトロン、ならびにその製薬上許容される塩および光学異性体からなる群より選択される、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

治療上有効な量の (R, S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3, 5, 5 - トリメチルモルホリノールまたは製薬上許容されるその塩を含む、情動障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 6】

情動障害が鬱病、注意欠陥障害、多動による注意欠陥障害、アルコール中毒、不安障害、双極性障害および躁病の症状、過食症、肥満または体重増加、慢性疲労症候群、睡眠発

10

20

作、季節性情動障害または月経前症候群である、請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

治療上有効な量の (R, S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3, 5, 5 - トリメチルモルホリノールまたは製薬上許容されるその塩を含む、脳機能障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 8】

脳機能障害が老人性痴呆、アルツハイマー型痴呆、健忘症 / 健忘症候群、記憶喪失、癲癇、意識障害、昏睡、注意力低下、言語障害、パーキンソン病、レノックス症候群、自閉症、多動症候群または精神分裂病である、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

治療上有効な量の (R, S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3, 5, 5 - トリメチルモルホリノールまたは製薬上許容されるその塩を含む、禁煙を導くための医薬組成物。

【請求項 10】

経口投与、経皮投与または粘膜投与に適した、請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

ニコチンをさらに含む、請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

経皮投与に適した、請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

治療上有効な量の (R, S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3, 5, 5 - トリメチルモルホリノールまたは製薬上許容されるその塩を含む、失禁症を治療するための医薬組成物。

【請求項 14】

失禁症が腹圧性尿失禁である、請求項 13 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

治療上有効な量の (R, S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3, 5, 5 - トリメチルモルホリノールまたは製薬上許容されるその塩を含む剤形。

【請求項 16】

固形剤形である、請求項 15 記載の剤形。

【請求項 17】

無菌溶液である、請求項 15 記載の剤形。

【請求項 18】

経皮パッチである、請求項 15 記載の剤形。

【発明の詳細な説明】

【0001】

1. 発明の分野

本発明は、ビュープロピオン代謝物質およびその異性体の合成、それらを用いる方法、ならびにそれらを含む組成物に関する。

【0002】

2. 発明の背景

ビュープロピオン、すなわち (+) - および (-) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [(1, 1 - ジメチルエチル)アミノ] - 1 - プロパノンのラセミ混合物は、アミノケトンクラスの抗鬱剤であり、米国特許第 3,819,706 号および第 3,885,046 号に記載されている。ビュープロピオンの塩酸塩は、鬱病治療用に WELLBUTRIN (登録商標) および WELLBUTRIN SR (登録商標) という商標で販売されている。ビュープロピオンはまた、ZYBAN (登録商標) という商標で禁煙達成に有用な薬剤として販売されている。さらに、ビュープロピオンのマレイン酸塩の利点が欧州特許出願第 118036 号に報告されている。

【0003】

ビュープロピオンの作用機構はほとんど理解されていないにも関わらず、ビュープロピオ

10

20

30

40

50

ンは弱いものであるが選択的なドーパミン阻害剤であることが報告されている。ノルエピネフリン再取り込みの阻害剤としてのビュープロピオンの効力はドーパミンの効力のほんの半分であると報告されており、セロトニン輸送系に対する親和性をほとんど示さない (Ascher, J. A.ら、J. Clin. Psychiatry, 56: 395-401 (1995))。

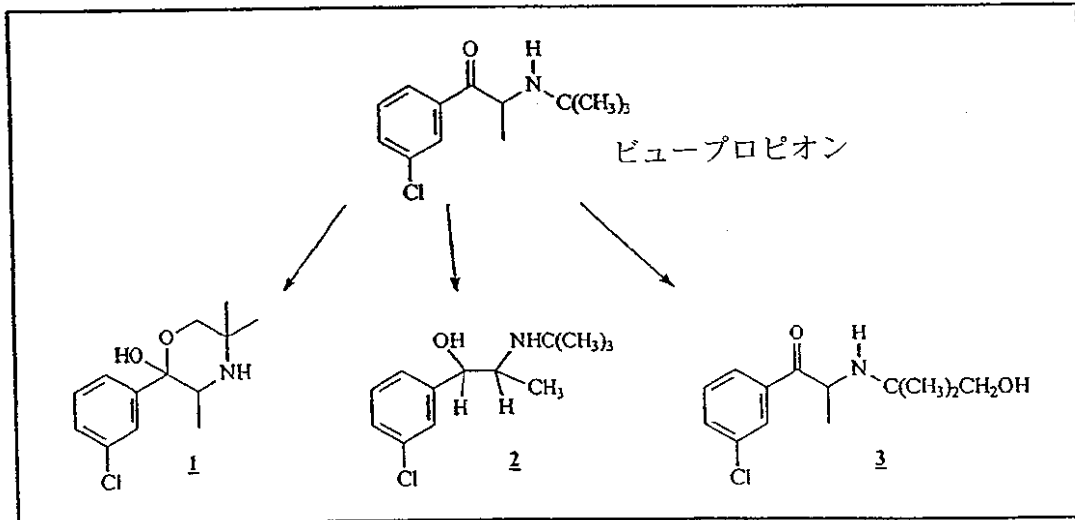
【0004】

ビュープロピオンはヒトおよび動物において広範囲にわたって代謝されている。3種の代謝物質がビュープロピオンを投与した健常者の血漿において見出されており、それらをスキーム1に示す。

【0005】

【化2】

10



スキーム1

20

スキーム1; Posner, J.ら、Eur. J. Clin Pharmacol., 29: 97-103 (1985); Suckow, R. F.ら、Biomedical Chromatography, 11: 174-179 (1997)

スキーム1を参照すると、代謝物質1の化学名は2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノールであり; 代謝物質2の化学名は1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノールであり; そして代謝物質3は化学名1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノンである。ビュープロピオンはラセミ体であり、その代謝物質はキラルであるため、代謝物質1、2および3それぞれのエナンチオマーがビュープロピオン投与後のヒト血漿中に存在する可能性がある。

30

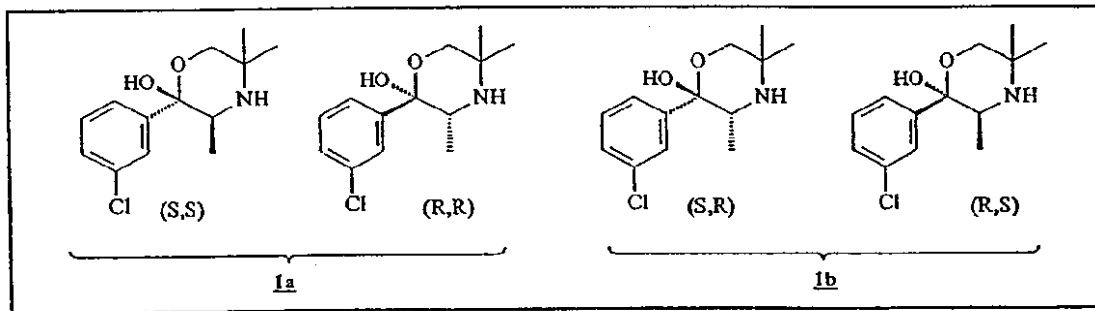
【0006】

ビュープロピオン代謝物質1は「ヒドロキシビュープロピオン」と呼ばれることが多く、2つのキラル炭素原子を有し、それゆえ2組のエナンチオマーとして存在しうる。これらをスキーム2に示す。

【0007】

【化3】

40



1a組は最も活性なヒトビュープロピオン代謝物質として報告されている (Kelley, J. L. ら、J. Med. Chem., 39: 347-349 (1996))。1aの混合物はヒト血漿から単離されており、(S,S)成分と(R,R)成分とに分離されたことが示されている (Suckow, R. F. ら、Biomedical Chromatography, 11: 174-179 (1997))。

【0008】

アミノアルコール代謝物質 2 もまた 2 組のエナンチオマーとして存在しうる。アルコール部分とアミン部分とが互いにcisである組は、一般的にエリスロ-アミノアルコール代謝物質と呼ばれ、上記 2 つの部分とが互いにtransである組は、一般的にトレオ-アミノアルコール代謝物質と呼ばれている。

【0009】

tert-ブチルアルコール代謝物質 3 は、2 つのエナンチオマーの一方として存在しうる。この代謝物質は、単回用量のビュープロピオンの消失後にヒト血漿中で生じる蓄積物であり、ヒドロキシビュープロピオンへの前駆体ではないかと考えられている (Posner, J. ら、Eur. J. Clin. Pharmacol., 29: 97-103 (1985); Suckow, R. F. ら、Biomedical Chromatography, 11: 174-179 (1997))。

【0010】

ビュープロピオンの代謝は明らかに複雑であり、ほとんど解明されていなく、その代謝によって光学的に活性な化合物が複合体群として生じる。これらの分子の構造およびそれらのキラリティーによって、当業者には、不斉合成、キラル分離および薬理活性の難しい問題が生じる。

【0011】

ビュープロピオンは、他の抗鬱剤 (三環系剤またはモノアミンオキシダーゼ阻害剤など) に応答しないかまたは許容できない患者の情動障害を治療するために広く用いられている。情動障害の例としては、鬱病および双極性躁鬱病がある。ビュープロピオンはまた、ニューロンモノアミン (セロトニンおよびノルエピネフリンなど) の再取り込みに関連する他の疾患または症状の治療にも有用である。報告されているものとして次のものが挙げられる: 精神分裂病 (米国特許第5,447,948号); 注意欠陥障害; 精神性機能障害 (米国特許第4,507,323号); 過食症および他の摂食障害; パーキンソン病; 偏頭痛 (米国特許第5,753,712号); ならびに慢性疼痛。ビュープロピオンはまた、いくつかの禁煙治療において成功率を増加させることが報告されている (Rose, J. E., Annu. Rev. Med., 47: 493-507 (1996); Ferry, L. H. ら、J. Addict. Dis., 13: A9 (1994); ならびにLief, H. I., Am. J. Psychiatry, 153 (3): 442 (1996))。

【0012】

ビュープロピオンの他の用途としては、以下に示すものの治療が報告されている: エタノールの影響 (米国特許第4,393,078号); 遅発性ジスキネジー (米国特許第4,425,363号); 嗜眠状態 (米国特許第4,571,395号および第4,798,826号); 微小脳機能不全 (米国特許第4,435,449号); 精神性機能障害 (米国特許第4,507,323号); 前立腺肥大および性機能障害 (米国特許第4,835,147号); 精神刺激薬嗜癖 (米国特許第4,935,429号); 物質乱用 (米国特許第5,217,987号); 高コレステロール症 (米国特許第4,438,138号); ならびに体重増加 (米国特許第4,895,845号)。

【0013】

上述のような疾患および症状の治療にビュープロピオンを使用することにはいくつか利点がある。例えば、ビュープロピオンは、他のニューロンモノアミン再取り込み阻害剤とは異なり、モノアミンオキシダーゼを阻害しないし、またはセロトニンの再取り込みをブロックしない。従ってビュープロピオンの投与では、他の抗鬱剤（三環系剤およびモノアミンオキシダーゼ阻害剤など）に一般的に付随する多くの有害な副作用が回避または軽減されうる。

【0014】

残念なことに、ビュープロピオンは有害作用がないわけではない。薬物の投与によって、特に、その時点にモノアミンオキシダーゼ阻害剤であるフェネルジンを摂取している患者では発作が生じる可能性がある。他に、ビュープロピオンの使用に付随する有害作用には、多く報告されているものとして、悪心、嘔吐、興奮、激昂、霞んだ視界（blurred or blurry vision）、情動不安、姿勢振せん、乱用により起こる幻覚／錯乱状態、不安、不眠、頭痛および／または偏頭痛、口内乾燥、便秘、震え、睡眠障害、皮膚科学的問題（例えば発疹）、神経精神医学的兆候および症候（例えば、妄想およびパラノイア）、ならびに体重減少または増加が挙げられる（Physicians' Desk Reference(登録商標)、1252-1258（第53版 1999））。これらの影響は多くの患者において用量限定的であるが、パーキンソン病患者では特に危険であり得る。

【0015】

従って、依然として、ビュープロピオンの利点を示すが欠点はそれほどない薬物が必要とされている。ビュープロピオンに付随する有害作用を低減させながら、障害および症状の治療および予防に用いることができる化合物および医薬組成物が望まれている。

【0016】

3. 発明の概要

本発明は、ビュープロピオン代謝物質の製造方法および使用方法、ならびにビュープロピオン代謝物質を含む医薬組成物および剤形を包含する。特に、本発明は光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンおよび光学的に純粋な(R,R)-ヒドロキシビュープロピオンの合成方法を提供する。

【0017】

本発明はさらに、限定するものではないが、勃起機能障害、情動障害、脳機能障害、喫煙および失禁症などの症状を治療および予防する方法を提供する。本発明の方法には、上記のような治療または予防が必要な患者に対し、治療上または予防上有効な量のビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物を投与することが含まれる。本発明の好ましい方法には、ビュープロピオン代謝物質と共に、さらに少なくとも1種の生理学的に活性のある物質、例えば選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、5-HT₃アンタゴニストまたはニコチンなどを使用することが含まれる。

【0018】

本発明の医薬組成物および剤形には、治療上または予防上有効な量のビュープロピオン代謝物質が含まれ、場合により少なくとも1種の生理学的に活性のある物質（SSRI、5-HT₃アンタゴニストまたはニコチンなど）が含まれる。

【0019】

3.2 定義

本明細書で使用する「患者」という用語には、ヒトなどの哺乳動物が含まれる。

【0020】

本明細書で使用する「ビュープロピオン代謝物質」という用語には、限定するものではないが、2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール、1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノールおよび1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノンが含まれる。本明細書で使用する「光学的に純粋なビュープロピオン代謝物質」という用語には、限定するものではないが、光学的に純粋な(R,R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチル

10

20

30

40

50

モルホリノール；(S,R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール；(S,S)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール；(R,S)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール；(R,R)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；(S,R)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；(S,S)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；(R,S)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；(R)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；(R)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；および(S)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノールが含まれる。

【0021】

組成物を説明するために本明細書で使用する「実質的に光学的に純粋な」、「光学的に純粋な」および「光学的に純粋なエナンチオマー」という用語は、該組成物が、約90重量%以上の所望の立体異性体、好ましくは約95重量%以上の所望の立体異性体、最も好ましくは約99重量%以上の所望の立体異性体を含むことを意味する。ここで、上記重量%はビュープロピオン代謝物質の総重量を基準とする。組成物を説明するために本明細書で使用する「実質的に含まない」という用語は、該組成物が、約10重量%未満、好ましくは約5重量%未満、より好ましくは約1重量%未満の望ましくない立体異性体を含むことを意味する。

【0022】

本明細書で使用する「製薬上許容される塩」という用語は、製薬上許容される非毒性の無機または有機の酸または塩基から調製される塩を指す。天然では塩基性である本発明の化合物は、種々の無機酸および有機酸と多種多様な塩を形成することができる。上記のような本発明の塩基性化合物の製薬上許容される酸付加塩を調製するために使用しうる酸は、非毒性の酸付加塩、すなわち薬理学的に許容されるアニオンを含む塩、を形成するものであり、例えば、限定するものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、カンファースルホン酸塩(camphorsulfonate)、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、ムチン酸塩、ゲンチジン酸塩、イソニコチン酸塩、糖酸塩、酒石酸塩、酸性酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グリコール酸塩、グルクロン酸塩、マレイン酸塩、フロロン酸塩、グルタミン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、アントラニル酸塩、サリチル酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、エンボン酸塩(embonate)(パモイン酸塩)、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、パントテン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ステアリン酸塩、スルファニル酸塩、アルギン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびガラクトロン酸塩が挙げられる。特に好ましいアニオンは、臭化水素酸イオン、塩酸イオン、リン酸イオン、酸性リン酸イオン、マレイン酸イオン、硫酸イオンおよび酸性リン酸イオンである。特に最も好ましいアニオンは塩酸イオンおよびマレイン酸イオンである。

【0023】

天然では酸性である本発明の化合物は、種々の製薬上許容される塩基と塩を形成することができる。上記のような本発明の酸性化合物の製薬上許容される塩基付加塩を調製するのに用いることができる塩基は、非毒性の塩基付加塩、すなわち薬理学的に許容されるカチオンを含む塩を形成するものであり、例えば限定するものではないが、アルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウムもしくはカリウム塩が挙げられる。適切な有機塩基には、限定するものではないが、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、リシンおよびプロカインが挙げられる。

【0024】

本明細書で使用する「有害な副作用の回避」および「有害作用の回避」という用語は、特定の化合物または化合物の混合物の投与に付随する少なくとも1つの有害な作用を取り除くかまたは低減することを意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する「ラセミ体ビュープロピオンに付随する有害な副作用」という用語には、限定するものではないが、発作、悪心、嘔吐、興奮、激昂、霞んだ視界、情動不安、姿勢振せん、乱用により起こる幻覚／錯乱状態、不安、不眠、頭痛および／または偏頭痛、口内乾燥、便秘、震え、睡眠障害、皮膚科学的問題（例えば発疹）、神経精神医学的兆候および症候（例えば、妄想およびパラノイア）、ならびに体重増加が含まれる。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用する「ドーパミン再取り込みの阻害に関連する有害な副作用」という用語には、限定するものではないが、発作、悪心、嘔吐、興奮、激昂、霞んだ視界、情動不安、姿勢振せん、乱用により起こる幻覚／錯乱状態、不安、不眠、頭痛および／または偏頭痛、口内乾燥、便秘、震え、睡眠障害、皮膚科学的問題（例えば発疹）、神経精神医学的兆候および症候（例えば、妄想およびパラノイア）、ならびに体重増加が含まれる。

10

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用する「ニューロンモノアミン再取り込みを阻害することにより改善される障害」および「ニューロンモノアミン再取り込みに関連する障害」という用語は、ニューロンモノアミン再取り込みの阻害、特にノルエピネフリン（またはノルアドレナリン）およびセロトニン再取り込みの阻害により低減または軽減する症候を有する急性または慢性の疾患、障害または症状を意味する。ニューロンモノアミン再取り込みの阻害により改善される障害には、限定するものではないが、勃起機能障害、情動障害、脳機能障害、喫煙および失禁症が挙げられる。

20

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用する「情動障害」という用語には、限定するものではないが、鬱病、不安障害、注意欠陥障害、多動による注意欠陥障害、双極性障害および躁病の症状、過食症、肥満または体重増加、睡眠発作、慢性疲労症候群、季節性情動障害、月経前症候群、物質中毒または乱用、およびニコチン中毒が含まれる。

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用する「物質中毒」という用語には、限定するものではないが、コカイン、ヘロイン、ニコチン、アルコール、オピオイド、抗不安薬および催眠薬、大麻（マリファナ）、アンフェタミン、幻覚薬、フェンシクリジン、揮発性溶剤、ならびに揮発性亜硝酸化合物の中毒が含まれる。ニコチン中毒には、知られているニコチン中毒の形態、例えばタバコ、葉巻および／またはキセルの喫煙、ならびに噛みタバコ中毒などが全て含まれる。

30

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用する「注意欠陥障害（ADD）」、「多動による注意欠陥障害（ADHD）」および「注意欠陥／多動障害（AD/HD）」という用語は、当技術分野で許容される意味に従って用いられる。例えば、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第4版、American Psychiatric Association, 1997（DSM-IVTM）；およびDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第3版、American Psychiatric Association (1981)（DSM-IIITM）を参照のこと。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用する「鬱病」という用語には、気分の変化、激しい悲しみの感情、絶望、精神の緩慢化（mental slowing）、集中力の欠乏、悲観的な心配、激昂および自己軽視を特徴とする疾患または症状が含まれる。本発明の方法により低減または緩和されうる鬱病の身体的兆候には、不眠、食欲不振、体重減少、活力および性欲の低減、ならびに異常なホルモンサーカディアンリズムが含まれる。

40

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用する「脳機能障害」という用語には、限定するものではないが、知能不足（老人性痴呆など）、アルツハイマー型痴呆、記憶喪失、健忘症／健忘症候群、癲癇、意識障害、昏睡、注意力低下、言語障害、パーキンソン病、レノックス症候群、自閉症、多動症候群および精神分裂病などの脳機能障害が含まれる。また上記用語の意味としては、

50

脳血管性疾患により起こる障害、例えば限定するものではないが、脳梗塞、脳出血、大脳動脈硬化、大脳静脈血栓症、頭部外傷などにより起こる障害も含まれ、この障害の症候には、意識障害、老人性痴呆、昏睡、注意力低下および言語障害が含まれる。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用する「パーキンソン病の治療方法」という用語は、パーキンソン病の症候、例えば限定するものではないが、意図的な動作能力の障害が徐々に高まること、震え、運動緩徐、硬直および姿勢の乱れなどの軽減を意味する。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用する「肥満または体重増加の治療方法」という用語は、体重の低減、過体重の軽減、体重増加の軽減または肥満の軽減を意味し、通常、これらは全て食物の過剰摂取によるものである。

10

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用する「失禁症の治療または予防方法」という用語は、失禁症の症候（例えば糞便もしくは尿の不随意排泄、および糞便もしくは尿の滴下もしくは漏れなど）を予防するか、または上記症候を軽減することを意味し、これらの症候は、例えば限定するものではないが、括約筋制御を変更する病状、認識機能の欠如、膀胱の過剰な膨満、反射亢進および/もしくは不随意的尿道弛緩、膀胱に関連する筋肉の弱化、または神経異常などの1以上の原因によるものでありうる。本明細書で使用する「尿失禁」という用語には、腹圧性尿失禁および切迫尿失禁が含まれる。

【 0 0 3 6 】

20

4. 発明の詳細な説明

本発明は、ニューロンモノアミン（例えば、ノルエピネフリン）再取り込みを阻害する方法および組成物に関する。従って、本発明は、ニューロンモノアミン再取り込みを阻害することにより改善される障害、例えば限定するものではないが、勃起機能障害、情動障害、脳機能障害、喫煙および失禁症などを治療または予防するための方法、医薬組成物および剤形を提供する。

【 0 0 3 7 】

本発明の方法、医薬組成物および剤形は、ビュープロピオン代謝物質、または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物を含む。好ましくは該ビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋なものであり、より好ましくは該ビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオン（すなわち、(S,S)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール）である。

30

【 0 0 3 8 】

ビュープロピオン代謝物質である(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンは、意外にも、ドーパミン再取り込みを有意に阻害することのない選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤である。従って、(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンは、ドーパミン再取り込みの阻害に付随する有害な副作用を招くことなく、ノルエピネフリン再取り込みに関連する障害を治療または予防するために使用することができる。(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンはまた、ラセミ体ビュープロピオンに付随する有害作用を低減または回避して、ノルエピネフリン再取り込みに関連する障害を治療または予防するために使用することもできる。

40

【 0 0 3 9 】

本発明の第1の実施形態は、ニューロンモノアミン再取り込みを阻害することにより改善される障害を治療または予防する方法であり、該方法には、そのような治療または予防が必要な患者に対し、治療上または予防上有効な量のビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物を投与することが含まれる。好ましくは該ビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋なものであり、より好ましくは該ビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンである。本実施形態が包含する好ましい方法では、ドーパミン再取り込みの阻害に付随する有害作用が低減または回避される。

【 0 0 4 0 】

50

本実施形態が包含する他の好ましい方法において、ビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物は、さらなる薬理学的に活性を有する化合物と共に投与する。すなわちビュープロピオン代謝物質とさらなる薬理学的に活性を有する化合物とを、合わせて、同時に別々に、または順に、任意の適切な経路（例えば、経口投与、経皮投与または粘膜投与）で投与する。

【0041】

さらなる薬理学的に活性を有する化合物には、限定するものではないが、SSRIs、5-HT₃阻害剤およびニコチンが含まれる。選択的セロトニン再取り込み阻害剤とは、中枢神経系のセロトニン再取り込みを阻害する化合物であるが、他の神経学的に活性な受容体に対する親和性が低いかまたは限定的なものである。SSRIsの例としては、限定するものではないが、シタロプラム（CELEXA(登録商標)）；フルオキセチン（PROZAC(登録商標)）フルボキサミン（LUVOX(登録商標)）；パロキセチン（PAXIL(登録商標)）；セルトラリン（ZOLOFT(登録商標)）；ベンラファキシン（EFFEXOR(登録商標)）；ならびにそれらの光学的に純粋な立体異性体、活性代謝物質、および製薬上許容される塩、溶媒化合物および包接化合物が挙げられる。

10

【0042】

好ましい5-HT₃アンタゴニストは制吐剤である。適切な5-HT₃アンタゴニストの例としては、限定するものではないが、グラニセトロン（KYTRIL(登録商標)）、メトクロプラミド（REGLAN(登録商標)）、オンダンセトロン（ZOFran(登録商標)）、レンザブリド、ザコブリド、トロピセトロン、ならびにそれらの光学的に純粋な立体異性体、活性代謝物質、および製薬上許容される塩、溶媒化合物および包接化合物が挙げられる。

20

【0043】

本発明の第2の実施形態は、勃起機能障害の治療または予防方法を包含するものであり、該方法には、そのような治療または予防が必要な患者に対し、治療上または予防上有効な量のビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物を投与することが含まれる。好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋なものであり、より好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンである。

【0044】

本実施形態が包含する好ましい方法において、ビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物は、経皮投与または粘膜（例えば、鼻腔、舌下もしくは頬腔）に投与される。

30

【0045】

本実施形態が包含する他の好ましい方法では、ビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物は、5-HT₃アンタゴニストと共に投与される。

【0046】

本発明の第3の実施形態は、情動障害の治療または予防方法を包含するものであり、該方法には、そのような治療または予防が必要な患者に対し、治療上または予防上有効な量のビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物を投与することが含まれる。好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋なものであり、より好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンである。

40

【0047】

本実施形態が包含する特に好ましい方法は、鬱病の治療または予防方法である。本実施形態が包含する他の好ましい方法は、睡眠発作の治療または予防方法である。本実施形態が包含するさらなる他の好ましい方法は、ニコチン中毒の治療または予防方法である。

【0048】

本発明の第4の実施形態は、脳機能障害の治療または予防方法を包含するものであり、該方法には、そのような治療または予防が必要な患者に対し、治療上または予防上有効な量

50

のビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物を投与することが含まれる。好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋なものであり、より好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンである。

【0049】

本実施形態が包含する特に好ましい方法は、パーキンソン病の治療または予防方法である。本実施形態が包含する他の好ましい方法は、癲癇の治療または予防方法である。

【0050】

本発明の第5の実施形態は、禁煙を導く方法を包含するものであり、該方法には、喫煙する患者に対し、治療上有効な量のビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物を投与することが含まれる。好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋なものであり、より好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンである。

10

【0051】

本実施形態が包含する好ましい方法において、ビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物は、経口投与、粘膜投与または経皮投与される。より好ましい方法では、ビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物は経皮投与される。

【0052】

本実施形態が包含する他の好ましい方法においては、ビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物は、治療上有効な量のニコチンと共に投与される。好ましくは、ニコチンおよび/またはビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物は、経口投与、粘膜投与または経皮投与される。より好ましくは、ニコチンおよび/またはビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物は経皮投与される。

20

【0053】

本発明の第6の実施形態は、失禁症の治療または予防方法を包含するものであり、該方法には、そのような治療または予防が必要な患者に対し、治療上または予防上有効な量のビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物を投与することが含まれる。好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋なものであり、より好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンである。本実施形態が包含する好ましい方法は、腹圧性尿失禁の治療または予防方法である。本実施形態が包含する他の好ましい方法では、患者は51歳以上または13歳未満のヒトである。

30

【0054】

本発明の第7の実施形態は、ビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物を含む医薬組成物および剤形を包含する。好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋なものであり、より好ましくはビュープロピオン代謝物質は光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンである。

【0055】

本実施形態が包含する医薬組成物および剤形は、さらに少なくとも1種の薬理学的に活性を有する化合物を含んでもよい。さらなる薬理学的に活性を有する化合物としては、限定するものではないが、上述のSSRIs、5-HT₃阻害剤およびニコチンが挙げられる。

40

【0056】

本発明の第8の実施形態は、光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンの製造方法を包含するものであり、該方法には、Z-1-(3-クロロフェニル)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロパンを非対称的にジヒドロキシル化して中間体を形成させ、該中間体と2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールとを反応させて(S,S)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノールを形成させ、そして(S,S)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノールを単離することが含まれる。好ま

50

しくは、非対称的ジヒドロキシル化により形成される中間体は、スルホン酸トリフルオロメタン無水物により活性化された α -ヒドロキシケトンである。

【0057】

本発明の第9の実施形態は、光学的に純粋な(R,R)-ヒドロキシビュープロピオンの製造方法を包含するものであり、該方法には、Z-1-(3-クロロフェニル)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロペンを非対称的にジヒドロキシル化して中間体を形成させ、該中間体と2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールとを反応させて(R,R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノールを形成させ、そして(R,R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノールを単離することが含まれる。好ましくは、非対称的ジヒドロキシル化により形成される中間体は、スルホン酸トリフルオロメタン無水物により活性化された α -ヒドロキシケトンである。

10

【0058】

4.1 ビュープロピオン代謝物質の合成

ビュープロピオンの代謝は、種により多様であり、複雑でほとんど理解されていない。ビュープロピオンは、マウス、ラットおよびイヌにおいてビュープロピオン自体の代謝を誘発することが示されており、薬物を長期間にわたり投与したヒト患者においても同様の可能性がある。しかしながら該薬物を投与した健常者の血漿中では、少なくとも3種の主要な代謝物質が見出された(Physicians' Desk Reference(登録商標) 1252-1258(第53版 1999))。これらの主要代謝物質はそれぞれキラルであり、それは、該薬物を投与した後の患者の血漿中に、合計して少なくとも10種の光学的に純粋なビュープロピオン代謝物質が種々の濃度で存在することを意味している。

20

【0059】

当業者に公知の手法を用いて、ビュープロピオンのアミノアルコール代謝物質(すなわち、1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール)の立体異性体の混合物を調製することができる。例えば、日本国特許第63091352号を参照のこと。この代謝物質の光学的に純粋な形態は、当業者公知の手法、例えば高速液体クロマトグラフィー(HPLC)およびキラル塩の形成と結晶化などの任意の方法により、生成した混合物から単離することができる。例えば、Jacques, J.ら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.ら、Tetrahedron, 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); ならびにWilens, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolution s p. 268 (E. L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照のこと。

30

【0060】

ビュープロピオンのtert-ブチルアルコール代謝物質(すなわち、1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール)の立体異性体の混合物を調製することも可能である。HPLCおよびキラル塩の形成と結晶化などの慣例的な手段を用いて、生成した化合物の混合物から個々の立体異性体を分割しうる。

【0061】

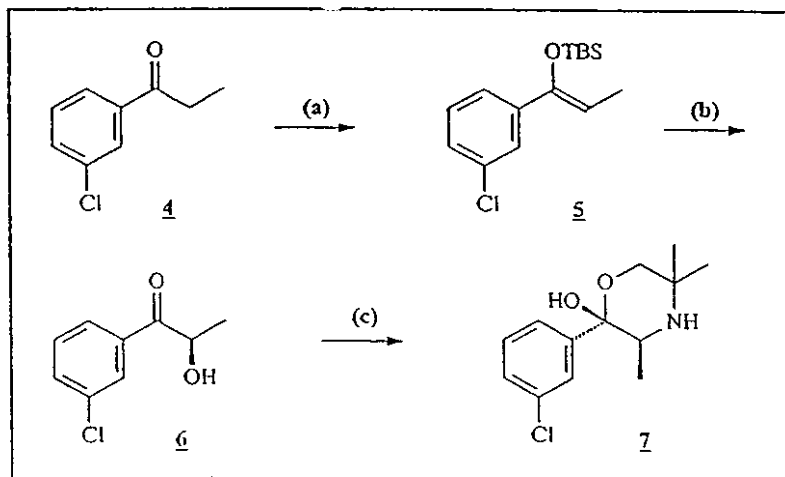
ヒドロキシビュープロピオン代謝物質の類似体(すなわち、2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール)は、報告によると、当業者に公知の方法に従って調製される。例えば、Kelly, J. L.ら、J. Med. Chem., 39: 347-349 (1996)を参照のこと。しかしながら、現在までは、代謝物質自体の光学的に純粋な立体異性体の合成に関して、有効かつ効率的な合成方法は開発されていなかった。この方法は、1-(3-クロロフェニル)-1-プロペンの保護アルコール誘導体を利用して、これをジヒドロキシル化し、続いて環化してモルホリノール部分を形成させるものである。光学的に純粋な(R,R)-および(S,S)-ヒドロキシビュープロピオンを形成するために使用し得る方法の特定の実施形態をスキーム3に示す。

40

【0062】

【化4】

50



スキーム 3

この方法の好ましい実施形態によると、好ましくは強塩基（例えば限定するものではないが、リチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）およびリチウムジイソプロピルアミド（LDA））を使用してケトン 4 をそのエノレートに変換するステップ(a)で化合物 5 が調製される。好ましい塩基はLDAである。続いて該エノレートを、限定するものではないが、tert-ブチル-ジメチルシリルクロリド（TBSCl）などの保護剤を用いてトラップする。化合物 5 は好ましくはステップ(b)の前に単離する。

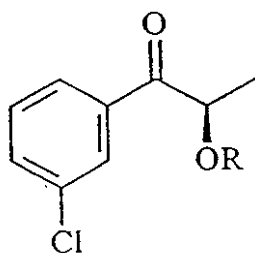
【0063】

ステップ(b)により、化合物 5 のビニル基が非対称的にジヒドロキシル化されてケトンが生成される。化合物 5 の非対称的水酸化に使用する試薬の選択は、生成される生成物の立体化学、ならびにその光学的純度に影響を及ぼすことが見出された。適切な非対称的水酸化試薬としては、例えば、マンガンおよびオスmiumなどの遷移金属の酸化物が挙げられるが、好ましい試薬はAD-mix- α およびAD-mix- β である。これらの試薬は、化合物 5 のビニル基を選択的にジヒドロキシル化してケトンを再形成することが見出された。AD-mix- α を使用することにより(R)-3-クロロ-2-ヒドロキシルプロピオフェノン(i)が得られ、AD-mix- β を使用することにより(S)-3-クロロ-2-ヒドロキシルプロピオフェノンが得られる。必要ではないが、このステップにおいて形成される中間体（例えば化合物 6）の光学的純度を確実にするために注意を払うことによって、最終生成物（すなわち、光学的に純粋なヒドロキシビュープロピオン）の光学的純度が改善されることがわかった。従って、ステップ(b)では、例えばカラムクロマトグラフィーなどの精製をさらに行うことが好ましい。

【0064】

実質的に光学的に純粋な(5,5)-ヒドロキシビュープロピオン 7 は、スキーム 3 のステップ(c)で形成され、このステップでは、化合物 6 のトリフレート：

【化 5】



〔式中Rはトリフレート（すなわち-OSO₂CF₃）である〕

の立体特異的置換を行う。本発明の化合物の合成に有用である可能性のある他の化合物は、Rがメシレート、トシレートまたはノシレートである化合物である。実質的に光学的に

10

20

30

40

50

純粋な(R,R)-ヒドロキシビュープロピオンは、好ましくは反対の立体化学を有するトリフレートから形成する。

【0065】

トリフレート化(triflation)はピリジン塩基を用いて行う。好ましい塩基は、スルホン酸トリフルオロメタン無水物と組み合わせて使用する場合にはルチジンである。環化生成物7は抽出により単離し、クロマトグラフィーで精製する。実質的に光学的に純粋な(R,R)-ヒドロキシビュープロピオンは、ステップ(b)により(S)-3-クロロ-2-ヒドロキシルプロピオフェノンを得た場合に同様の方法で形成される。

【0066】

4.2 ビュープロピオン代謝物質の生物学的活性

10

ビュープロピオン代謝物質は、ニューロンモノアミンであるノルエピネフリン(NE)、ドーパミン(DA)およびセロトニン(5-HT)の再取り込みを阻害する能力についてスクリーニングすることができる。ノルエピネフリン再取り込みの阻害は、Moisset, B.ら、Brain Res., 92: 157-164 (1975)に記載の一般的な手法を用いて測定しうる。ドーパミン再取り込みの阻害は、Janowsky, A.ら、J. Neurochem. 46: 1272-1276 (1986)に記載の一般的な手法を用いて測定しうる。セロトニン再取り込みの阻害は、Perovic, S.およびMuller, W. E. G., Brain Res. 92: 157-164 (1995)に記載の一般的な手法を用いて測定しうる。

【0067】

4.3 医薬組成物および使用方法

障害または症状の急性または慢性管理における、有効成分の予防的または治療的投与量は、治療すべき障害または症状の重篤性および投与経路により変更しうる。投与量、およびおそらく投与頻度は、患者の年齢、体重、応答および過去の医療歴によっても変更しうる。適切な投与処方計画は、当業者であれば上記のような要因を考慮して容易に選択することができる。

20

【0068】

本明細書に記載する障害の治療または予防に適切な日用量は当業者であれば容易に決定しうる。ラセミ体または光学的に純粋なビュープロピオン代謝物質の推奨投与量は、一日当たり約1mg~約750mgであり、これを朝に1日1回の用量で、または1日にわたって分割用量で投与する。日用量は、好ましくは一日当たり約5mg~約700mgであり、より好ましくは一日当たり約10mg~約650mgである。

30

【0069】

ラセミ体または光学的に純粋なビュープロピオン代謝物質と共に投与しうる第2の薬理的に活性を有する化合物の適切な日用量の範囲は、当業者であれば文献に報告されている量およびPhysician's Desk Reference(登録商標)(第53版 1999)で推奨されている投与量に従って容易に決定しうる。

【0070】

例えば、5-HT₃アンタゴニストの適切な日用量は当業者であれば容易に決定することができ、上述した要因および使用する特定の5-HT₃アンタゴニストに応じて変更しうる。一般的には、本明細書に記載の障害の治療または予防のために投与する5-HT₃アンタゴニストの合計日用量は、一日当たり約0.5mg~約500mg、好ましくは約1mg~約350mg、より好ましくは約2mg~約250mgである。

40

【0071】

ニコチンの適切な日用量範囲もまた、当業者であれば容易に決定することができ、上述した要因に応じて変更しうる。一般的には、本明細書に記載の障害の治療または予防のために投与するニコチンの合計日用量は、一日当たり約1mg~約60mg、好ましくは約8mg~約40mg、より好ましくは約10mg~約25mgである。

【0072】

本発明の有効成分の治療または予防のための投与は、好ましくは低用量、例えば約1mg~約75mgのビュープロピオン代謝物質、および場合により約15mg~約60mgの5-HT₃アンタゴニストで開始し、そして必要であれば、患者の全体的な応答に応じて単回投与または分割

50

投与のいずれかの推奨日用量まで増大させる。年齢が65歳以上の患者には、ビュープロピオン代謝物質を全体的な応答に応じて一日当たり約1mg～約375mgの範囲で投与すべきであることがさらに推奨される。上記範囲外の投与量を用いる必要がある場合もあり、その場合でも医薬分野の当業者であれば容易に投与量を決定することができる。

【0073】

上述した投与量および投与頻度は、本明細書で用いる「治療上有効」、「予防上有効」および「治療上または予防上有効」という用語により包含される。ラセミ体または光学的に純粋なビュープロピオン代謝物質の量と関連してこれらの用語を用いる場合には、これらの用語はラセミ体ビュープロピオンの投与に付随する有害作用を低減または軽減するラセミ体または光学的に純粋なビュープロピオン代謝物質の量をさらに包含する。

10

【0074】

治療上または予防上有効な量の有効成分を患者に投与するために、任意の適切な投与経路を採用することができる。例えば、経口、粘膜（例えば、鼻腔、舌下、頬腔、直腸、膺）、非経口（例えば、静脈内、筋内）、経皮、ならびに皮下経路を採用しうる。好ましい投与経路としては、経口投与、経皮投与および粘膜投与が挙げられる。上述のように、勃起機能障害の治療または予防のための有効成分は、好ましくは粘膜投与または経皮投与する。そのような投与経路に適切な剤形としては、限定するものではないが、経皮パッチ、点眼剤、噴霧剤およびエーロゾル剤が挙げられる。経皮投与用組成物はまた、クリーム、ローションおよび/またはエマルジョンの形態をとることができ、皮膚に塗布するのに適切な接着剤に入れてもよいし、またはこの目的のために当技術分野で慣例的なマトリックスもしくはリザーバタイプの経皮パッチに入れてもよい。

20

【0075】

好ましい経皮投与用剤形は、「リザーバタイプ」もしくは「マトリックスタイプ」のパッチであり、これは皮膚に貼り付けて、特定の期間にわたって着用することにより所望の量の有効成分が浸透するものである。本発明の有効成分を投与するために使用しうる経皮投与用剤形および投与方法の例としては、限定するものではないが、米国特許第4,624,665号；第4,655,767号；第4,687,481号；第4,797,284号；第4,810,499号；第4,834,978号；第4,877,618号；第4,880,633号；第4,917,895号；第4,927,687号；第4,956,171号；第5,035,894号；第5,091,186号；第5,163,899号；第5,232,702号；第5,234,690号；第5,273,755号；第5,273,756号；第5,308,625号；第5,356,632号；第5,358,715号；第5,372,579号；第5,421,816号；第5,466,465号；第5,494,680号；第5,505,958号；第5,554,381号；第5,560,922号；第5,585,111号；第5,656,285号；第5,667,798号；第5,698,217号；第5,741,511号；第5,747,783号；第5,770,219号；第5,814,599号；第5,817,332号；第5,833,647号；第5,879,322号；および第5,906,830号に開示されているものが挙げられ、これらの開示内容を参照により本明細書に組み入れる。

30

【0076】

本発明の経皮投与用剤形の例としては、パッチ形態にビュープロピオン代謝物質および/または第2の薬理学的に活性を有する化合物を含むものが挙げられる。パッチは、24時間にわたって着用し、一日当たり約1mg～約750mgの合計日用量を投与するものである。日用量は、好ましくは一日当たり約5mg～約700mg、より好ましくは一日当たり約10mg～約650mgである。有効成分を患者に一定の量で投与することが必要な場合には、パッチを新しいパッチと交換してもよい。

40

【0077】

本発明の他の剤形には、限定するものではないが、錠剤、コーティング錠、キャプレット、トローチ剤、ロゼンジ、分散剤、懸濁剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤（湿布）、糊剤、粉剤、包帯剤、クリーム、硬膏剤、溶剤、カプセル剤、ゼラチン製軟カプセル剤、徐放性製剤およびパッチが挙げられる。

【0078】

一実施形態において、本発明の医薬組成物および剤形は、ラセミ体または光学的に純粋なビュープロピオン代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合

50

物を含み、また場合により、第2の薬理学的に活性を有する化合物（SSRI、5-HT₃アンタゴニストもしくはニコチンなど）を含んでもよい。好ましいラセミ体または光学的に純粋なビュープロピオン代謝物質は、(R,R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール；(S,R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール；(S,S)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール；(R,S)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール；(R,R)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；(S,R)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；(S,S)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；(R,S)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；(R)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノール；および(S)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエタノール)アミノ]-1-プロパノールである。上記医薬組成物および剤形は、製薬上許容される担体を含んでもよく、また場合により当業者に公知の他の治療用成分を含んでもよい。

10

【0079】

実際の使用においては、慣例的な医薬混合手法に従って、有効成分を医薬製剤用担体と混合して密着した混合物にしうる。担体は、投与が望まれる製剤の形態に応じて多種多様な形態をとることができる。経口投与用剤形のための組成物の調製においては、任意の通常の医薬用媒質を担体として用いることができ、例えば、経口投与用液体製剤（例えば、懸濁剤、溶剤およびエリキシル剤）またはエロゾル剤の場合には、水、グリコール、油、アルコール、矯味剤、保存剤、着色剤などの担体を使用しうるし、あるいは経口投与用固形製剤の場合には、デンプン、糖、微晶質セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤などの担体を使用しうるが、ラクトースを使用しないことが好ましい。例えば、適切な担体としては、固形経口投与用製剤では、粉剤、カプセル剤および錠剤が含まれ、液体製剤よりも好ましい。

20

【0080】

投与の簡便性のため、経口用単位投与剤形としては錠剤およびカプセル剤が最も利点があり、この場合には固形医薬用担体を用いる。所望であれば、錠剤を標準的な水性または非水性手法でコーティングしてもよい。

【0081】

上述した一般的な剤形の他に、当業者に周知の徐放性手段またはデリバリーデバイスにより有効成分を投与してもよく、例えば米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第4,008,719号；第5,674,533号；第5,059,595号；第5,591,767号；第5,120,548号；第5,073,543号；第5,639,476号；第5,354,556号；および第5,733,566号に記載されているようなものがあり、上記特許の開示内容を参照により本明細書に組み入れる。これらの剤形は、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、透過性膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソームもしくはミクロスフェア、またはこれらの組み合わせを用いて、1種以上の有効成分の緩慢または制御放出を提供するために使用し、種々の比率の所望の放出プロファイルを提供しうる。当業者公知の適切な徐放性製剤としては本明細書に開示するものが挙げられるが、本発明の医薬組成物と共に使用するものを容易に選択することができる。従って本発明は、限定するものではないが、錠剤、カプセル剤、ゲルカップおよびキャプレットなどの経口投与に適切でありかつ制御放出に適合する単一の単位投与剤形を包含するものである。

30

40

【0082】

全ての制御放出性医薬品は、非制御医薬品により達成される薬物療法を改善するという共通の目的をもつ。理想的には、最適に設計された制御放出性製剤を医療に使用することは、最短の時間で症状を治癒または管理するために用いられる薬物の量が最小となるという特徴をもつ。制御放出性製剤の利点としては、1) 薬物活性時間の延長；2) 投与頻度の減少；および3) 患者のコンプライアンスの向上が挙げられる。さらに、制御放出性製剤を用いることにより、作用開始時間または薬物血中レベルなどの他の性質に影響を及ぼし、

50

それにより副作用の発生にも影響を及ぼしうる。

【0083】

最も制御放出性を示す製剤は、所望の治療効果を速やかに示す量の薬物を最初に放出し、そして長期間にわたってこの治療効果のレベルを維持するような量の薬物を段階的かつ連続的に放出するように設計する。体内の薬物レベルを一定に維持するには、代謝されて体外に排出される薬物の量と置き換わるような速度で薬物が剤形から放出されなければならない。有効成分の徐放性は、種々の誘発要因、例えば限定するものではないが、pH、温度、酵素、水、または他の生理的状态もしくは化合物により誘発されうる。

【0084】

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、カプセル剤、カシェ剤もしくは錠剤、またはエーロゾルスプレーなどの個々の剤形として製剤化することができ、各剤形が所定の量の有効成分を、粉末もしくは顆粒として、溶液もしくは懸濁液中、水性液体もしくは非水性液体中、水中油型エマルジョン、または油中水型液体エマルジョン中に含有する。上記のような剤形は、調剤学の任意の方法により調製することができるが、全ての方法には、有効成分を1種以上の必要な成分から構成される担体と合わせるステップが含まれる。一般的には、最初に有効成分を液体担体もしくは微細化固体担体またはそれら両方と均一に混合し、続いて必要であれば生成物を造形して所望の製剤にすることによって、医薬組成物を調製する。

10

【0085】

例えば、錠剤は、圧縮または成型により、場合により1種以上の補助成分を添加して調製することができる。圧縮錠剤は、適切な機械において、粉末または顆粒など自由に流動する形態の有効成分を、場合により賦形剤と混合してから圧縮することにより調製しうる。該賦形剤としては、限定するものではないが、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、および/または表面活性剤もしくは分散剤が挙げられる。成型した錠剤は、適切な機械において、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成型することにより調製しうる。

20

【0086】

本発明はさらにラクトース非含有医薬組成物および剤形を包含する。ヒトにおけるビュープロピオンの主要な代謝物質は第2級アミンであるため、該代謝物質はラクトースに晒されると時間経過と共に分解する可能性がある。ビュープロピオン代謝物質を含む本発明の組成物は、ラクトース、他の単糖類もしくは二糖類を含有する場合であってもそれらをほとんど含有しないことが好ましい。本明細書で使用する「ラクトース非含有」という用語は、ラクトースが含まれる場合には、そのラクトース量が有効成分の分解速度を実質的に高めるのに十分ではないことを意味する。

30

【0087】

本発明のラクトース非含有組成物は、当業者に周知であり、USP (XXI)/NF (XVI) (参照により本明細書に組み入れる) に挙げられている賦形剤を含んでもよい。一般的には、ラクトース非含有組成物は、薬学的に混合可能でありかつ製薬上許容される量の有効成分、結合剤/増量剤および滑沢剤を含む。好ましいラクトース非含有剤形には、有効成分、微晶質セルロース、予備ゼラチン化デンプンおよびステアリン酸マグネシウムが含まれる。

【0088】

本発明はさらに、有効成分を含む無水医薬組成物および剤形を包含する。なぜなら、水によって分解が促進される化合物もありうるためである。例えば、水の添加(例えば5%)は、貯蔵寿命や経時的な製剤の安定性などの性質を確認するために、長期間にわたる保管をシミュレートする手段として医薬分野では広く許容されている。例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80を参照のこと。要するに、水および熱によって分解が加速される。従って、水が製剤に及ぼす影響は非常に重要である。なぜなら、一般的には製剤の製造、取り扱い、パッケージング、保管、出荷および使用の際に水分および/または湿気が存在するためである。

40

【0089】

50

本発明の無水医薬組成物および剤形は、無水または低水分の成分を用いて、低水分または低湿気条件下にて調製しうる。ラクトースを含有する、ラセミ体または光学的に純粋なビュープロピオン代謝物質の医薬組成物および剤形は、製造、パッケージングおよび/または保存の際に水分および/または湿気と実質的に接触することが予測される場合には無水であることが好ましい。

【0090】

無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製および保存する必要がある。従って無水組成物は、水への露出を防ぐことが知られている物質を用いてパッケージングすることが好ましい。そのため、該組成物を適切な形式のキットに入れることができる。適切なパッケージングの例としては、限定するものではないが、密封したホイル、プラスチックなど、単位用量容器、プリスターパックおよびストリップパックが挙げられる。

10

【0091】

上記の点に関して、本発明は、有効成分を含む固形医薬製剤を製造する方法を包含する。該方法には、無水または低水分/湿気条件下にて、有効成分と賦形剤（例えばラクトース）とを混合することが含まれ、ここで該成分は実質的に水を含まないものである。上記方法には、さらに無水または非吸湿性固形製剤を低水分条件下にてパッケージングすることが含まれてもよい。このような条件を採用することによって、水と接触する危険性が低くなり、有効成分の劣化を防止または実質的に低減することができる。

【0092】

本発明の医薬組成物および剤形に使用するのに適切な結合剤には、限定するものではないが、コーンスターチ、ジャガイモデンプンもしくは他のデンプン、ゼラチン、アカシアなどの天然および合成ガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末化トラガカントガム、グアーガム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、予備ゼラチン化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、No. 2208、2906、2910）、微晶質セルロース、ならびにこれらの混合物が含まれる。

20

【0093】

適切な微晶質セルロースの形態としては、例えば、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581およびAVICEL-PH-105（FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA, U. S. A.より入手可能）として販売されている物質が挙げられる。適切な結合剤の例は、微晶質セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの混合物（AVICEL RC-581として市販されている）である。適切な無水もしくは低水分の賦形剤もしくは添加剤としてはAVICEL-PH-103（商標）およびデンプン 1500 LMが含まれる。

30

【0094】

本明細書に開示する医薬組成物および剤形に使用するのに適切な増量剤の例としては、限定するものではないが、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微晶質セルロース、粉末化セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、予備ゼラチン化デンプン、およびこれらの混合物が挙げられる。本発明の医薬組成物に含まれる結合剤/増量剤は、典型的には医薬組成物の約50～約99重量%の量で存在する。

40

【0095】

水性環境に晒された際に錠剤が崩壊するように、崩壊剤を本発明の組成物に使用する。崩壊剤を多く添加しすぎると、錠剤は瓶中で崩壊してしまう。崩壊剤が少なすぎると、崩壊が起こるのに不十分で、剤形からの有効成分の放出速度および放出率が変化してしまうだろう。従って、有効成分の放出を不利に変更しない程度の、多すぎず少なすぎない、十分な量の崩壊剤を用いて本明細書に開示する化合物の剤形を成形する必要がある。使用する崩壊剤の量は、製剤の種類および投与形態に基づいて変更するが、当業者であれば容易に決定できる。典型的には、約0.5～約15重量%の崩壊剤、好ましくは約1～約5重量%の

50

崩壊剤を医薬組成物に使用しうる。

【0096】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するのに使用しうる崩壊剤には、限定するものではないが、アガー-アガー、アルギン酸、炭酸カルシウム、微晶質セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポラクリンカリウム、デンプングリコール酸エステルナトリウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、他のデンプン、予備ゼラチン化デンプン、他のデンプン、クレー、他のアルギン、他のセルロース、ガム、またはこれらの混合物が含まれる。

【0097】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するのに使用しうる滑沢剤には、限定するものではないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽鉱油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、アガー、またはそれらの混合物が含まれる。他の滑沢剤としては、例えば、シロイド(syloid)シリカゲル（AEROSIL 200、W. R. Grace Co. (Baltimore, MD)製）、合成シリカの凝固エーロゾル（Degussa Co. (Plano, Texas)より販売）、CAB-O-SIL（発熱性二酸化ケイ素製品；Cabot Co. (Boston, Mass)より販売）、またはこれらの混合物が挙げられる。滑沢剤は場合により添加してもよく、典型的に医薬組成物の約1重量%未満の量で添加される。

【0098】

ビュープロピオン代謝物質を含む本発明の剤形は、好ましくは約1mg～約750mgの該代謝物質または製薬上許容されるその塩、溶媒化合物もしくは包接化合物を含有する。例えば、それぞれの錠剤、カプセル剤またはカプセル剤が約1mg～約750mgの有効成分を含有する。より好ましくは、錠剤、カプセル剤またはカプセル剤は、3つの投与量、例えば、約25mg、約50mgまたは約75mgのいずれか1つの量のラセミ体または光学的に純粋なビュープロピオン代謝物質を含有する（好ましい投与剤形であるラクトース非含有錠剤としての量である）。

【0099】

本発明を、以下に記載する実施例を参照してさらに説明する。当業者であれば、本発明の範囲を逸脱することなく、物質および方法の両方に関して多くの改変を行いうることは明らかであろう。

【0100】

5. 実施例

5.1. 実施例 1: (5,5)-ヒドロキシビュープロピオンの合成

この合成は、詳細な説明のスキーム3に示された方法によるものであり、3種の間接体の形成を含む。

【0101】

Z-1-(3-クロロフェニル)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロペン：

THF (100 mL)中のLDA (33.0 mmol)溶液を-78℃まで冷却し、HMPA (5 mL)を添加した。THF (20 mL)中に溶解した、ケトンである[1-(3-クロロフェニル)-プロパノン] (8.6 g)を45分間かけてゆっくりと、高速に攪拌しながらこの混合物へ添加した。さらに-78℃で3分間経過した後、TBSCl (33.0 mL, 1.0 M ヘキサン中)を添加した。この混合物を-78℃で5分間にわたり攪拌し、40分間かけて室温まで温めた。NaHCO₃ (60 mL、飽和水溶液)を添加し、混合物をCH₂Cl₂ (2 × 80 mL)を用いて抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインにより洗浄し、Mg₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗製混合物を得た。最終生成物をヘキサン/TEA (99.5/0.5)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、13.4 gの生成物を得た(Z/E比、>99)。¹H NMR (CDCl₃)：δ 0.12 (s, 6H)、0.95 (s, 9H)、2.75 (d, 3H)、5.25 (q, 1H)、7.2-7.42 (m, 4H)。

【0102】

(R)-3'-クロロ-2-ヒドロキシルプロピオフェノン :

Z-1-(3-クロロフェニル-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロペン (12.0 g, 44 mmol)を、tert-ブチルアルコール/水混合物 (220 mL/220 mL)中の、よく撹拌したAD-mix-P (80 g)とCH₃SO₂NH₂ (4.2 g, 44 mmol)との混合物に添加し、0 で維持した。反応混合物を0 で28時間にわたり撹拌した。固体亜硫酸ナトリウム (40 g)を添加した。混合物をさらに45分間にわたり撹拌し、CH₂Cl₂ (2×100 mL)を用いて抽出した。有機抽出物を合わせてNaHCO₃とブラインにより洗浄し、エバポレートした。残渣をシリカゲルカラムに通し、所望の生成物を得た (7.0 g)。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (d, 3H)、5.15 (q, 1H)、7.2-7.9 (m, 4H)。

【 0 1 0 3 】

10

(S,S)-ヒドロキシビュープロピオン :

CH₂Cl₂ (6 mL)中の(R)-3'-クロロ-2-ヒドロキシルプロピオフェノン (300 mg)の溶液に、-78 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.5 g)を添加し、続いて2,6-ルチジン (0.26 g)を添加した。この反応混合物の温度を上昇させ-40 とし、この温度で40分間にわたり撹拌した。2-アミン-2-メチル-1-プロパノール (0.4 g, 2.5 等量)を添加し、2 時間にわたり-40 で撹拌した。反応混合物の温度を室温まで上昇させ、一晩撹拌した。CH₂Cl₂ (10 mL)を用いて抽出した。抽出物をNaHCO₃、水およびブラインにより洗浄し、濃縮して残渣を得た。最終生成物をCH₃CNで溶出するクロマトグラフィーにより精製した (180 mg, e. e. > 99%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.78 (d, 3H)、1.1 (s, 3H)、1.4 (s, 3H)、3.2 (q, 1H)、3.4 (d, 1H)、3.8 (d, 2H)、7.2-7.65 (m, 4H)。[α] = +66° (c = 1, EtOH)。 (5, 5)-ヒドロキシビュープロピオンの遊離塩基をジエチルエーテル中でHClにより処理し、HCl塩を得た。[α] = +30.6° (c = 1, EtOH)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.0 (d, 3H)、1.32 (s, 3H)、1.56 (s, 3H)、3.4 (s, 1H)、3.4 (d, 1H)、4.0 (d, 1H)、7.5 (m, 5H)、8.8 (s, 1H)、10.1 (s, 1H)。キラルカラムChiralCel GD. 4.6×250 mm、10 nm、ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (98: 2: 0.1)を用いてHPLCで測定した値でe. e. 99.4%。(R, R)-ヒドロキシビュープロピオンを(S)-3'-クロロ-2-ヒドロキシルプロピオフェノンから、キラルカラムChiralCel GD. 4.6×250 mm、10 nm、ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (98: 2: 0.1)を用いてHPLCで測定した値で97% e. e. で調製した。

20

5.2. 実施例 2: ニューロンモノアミン再取り込み阻害

ラセミ体ビュープロピオン[BP(±)]、およびビュープロピオン代謝物質である(S,S)-ヒドロキシビュープロピオン[HBP(S,S)]、(R,S)-ヒドロキシビュープロピオン[HBP(R,S)]、および(RS,RS)-ヒドロキシビュープロピオン[HBP(RS,RS)]の、ニューロンモノアミンの再取り込みを阻害する能力を、Moisset, B.ら、Brain Res. 92: 157-164 (1975)、Janowsky, A.ら、J. Neurochem. 46: 1272-1276 (1986)、ならびにPerovic, S.およびMuller, W. E. G., Brain Res. 92: 157-164 (1995)の一般的な方法を用いて判定した。

30

【 0 1 0 4 】

ノルエピネフリン(NE)再取り込みの阻害は、ラット視床下部を組織源として、そしてプロトリプチリン(protryptiline)を参照化合物として用いて判定した。ドーパミン(DA)再取り込みの阻害は、ラット線条体を組織源として、そしてGBR 12909を参照化合物として用いて判定した。セロトニン(5-HT)再取り込みの阻害は、ラット脳を組織源として、そしてイミプラミン(imipramine)を参照化合物として用いて判定した。各アッセイの具体的な条件を表 1 に示す:

40

【 表 1 】

表 1

アッセイ	基質	インキュベーション	検出方法
NE	[³ H]NE (0.2 μ Ci/mL)	20 分 / 37°C	液体シンチレーション
DA	[³ H]DA (0.2 μ Ci/mL)	15 分 / 37°C	液体シンチレーション
5-HT	[³ H]5-HT (0.2 μ Ci/mL)	15 分 / 37°C	液体シンチレーション

観察された最終生成物は、[³H]NE、[³H]DAおよび[³H]5-HTのシナプトソームへの取り込みにより形成された。放射能はシンチレーションカウンター(Topcount, Packard)により液体シンチレーションカクテル(Microscint 0, Packard)を用いて測定した。

【 0 1 0 5 】

ラセミ体ビュープロピオンおよびビュープロピオン代謝物質は、各アッセイにおいて最初に10 μ Mの濃度で、二連または三連で試験した。この濃度で50 %より多く再取り込みが阻害されたアッセイに関しては、さらに8段階の濃度で二連で試験し、完全阻害曲線を得た。いずれの実験においても、この実験を有効なものとするために、各参照化合物を8段階の濃度で二連で試験し、阻害曲線を得た。

【 0 1 0 6 】

IC₅₀値およびヒル係数(nH)を、参照化合物および試験化合物(すなわち、ビュープロピオンおよびビュープロピオン代謝物質)について、それらの阻害曲線の非線形回帰分析により決定した。これらのパラメーターは、ヒルの式のカーブフィッティングにより得た。

【 0 1 0 7 】

試験した化合物のうち、有意に5-HT再取り込みを阻害したものはなかった。これらの化合物について、ノルエピネフリンおよびドーパミンの再取り込みに関して測定されたIC₅₀値を表2に示す：

【 表 2 】

表 2

化合物	NE 再取り込み		DA 再取り込み	
	IC ₅₀ (nM)	(nH)	IC ₅₀ (nM)	(nH)
HBP(S,S)	229	(0.8)	1,400	(1.0)
BP(±)	756	(1.1)		
HBP(R,S)	746	(>3)	294	(0.9)
HBP(R,R)	-		-	
	IC ₅₀ (nM)	(nH)	IC ₅₀ (nM)	(nH)
プロトリプチリン (protriptyline) GBR 12909	3.6/3.8	(2.6)/(1.4)	5.6	(1.7)

【 0 1 0 8 】

測定したビュープロピオン代謝物質の生物学的活性は、予想に反してビュープロピオン自体の活性とは異なるものであった。例えば、ラセミ体ビュープロピオン(すなわち(±)1-(3-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-1-プロパノン)がノルエピネフリンの再取り込みを約746 nMのIC₅₀値で阻害する一方で、光学的に純粋な(S,S)-ヒドロキシビュープロピオン代謝物質(すなわち(S,S)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチルモルホリノール)はノルエピネフリンを劇的に低い229 nMのIC₅₀で阻害する。

また、ラセミ体ビュープロピオンがドーパミン再取り込みを約294 nMの IC_{50} で阻害する一方で、光学的に純粋な代謝物質である(S,S)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3,5,5-トリメチル-モルホリノールはドーパミン再取り込みを有意には阻害せず、 IC_{50} は約1400 nMである。しかし、ラセミ体ビュープロピオンのように、この光学的に純粋な代謝物質は、測定可能な程度にはセロトニン再取り込みを阻害しない。

【0109】

これらの結果は、本発明のビュープロピオン代謝物質の各々の生物学的活性が、ビュープロピオンの活性とは劇的かつ予期できない程度で異なることを示す。これらの結果はさらに、ビュープロピオン代謝物質は特定の障害を治療する能力において優れていることを示す。例えば、光学的に純粋な(5,5)-ヒドロキシビュープロピオンは、ニューロンモノアミン再取り込みの阻害において驚異的に選択性が高く、そしてそれ故にノルエピネフリンの再取り込みを阻害するために使用し得るであろう。

10

【0110】

5.3. 実施例 3: *in vivo*活性:発作モデル

ビュープロピオン代謝物質の薬理学的作用を、多数の方法により測定できる。例えば、マウスにおいて人工的に誘導した発作を阻害する能力は、有用な情報を提供するであろう。

【0111】

GreenおよびMurray, J. Pharm. Pharmacol. 41: 879-880 (1989)に記載の方法により、4 ~ 6匹のラットからなる群を軽度の抑制状態とし、10 mg/mL の痙攣性の薬物であるペンテトゾールの溶液を、各ラットの尾静脈に挿入した25ゲージの針を通して2.6 mL/分の速度で注入する。最初の間代性筋痙攣症(最初のEEG異常に伴う)が起こるまでに必要な、痙攣性薬物の注入時間を記録し、発作を起こすために必要な用量を計算する。発作の閾値をmg/kgとして表し、以下の式により計算できる:

20

$$(I \times C \times T) / (60 \times W)$$

(式中、Iは測定した注入速度(mL/分); Cは薬物濃度(10 mg/mL); Tは痙攣までの時間(秒); およびWは速度重量(kg)である。

【0112】

ビュープロピオン代謝物質は、発作閾値の測定の15分前に腹腔内または静脈内注入により投与した。

【0113】

30

5.4. 実施例 4: *in vivo*活性:フェニルキノンもがき行動(writhing)アッセイ

ビュープロピオン代謝物質の薬理学的作用はまた、アンチフェニルキノンもがき行動試験からも判定できる。これは、実験動物において鎮痛活性を検出および比較するための標準的な方法である。この試験の利点は、一般に、ヒトにおける効力と良好に相関することである。注入した、局所的に刺激する溶液に応答して、動物は、鎮痛剤により阻止されるもがき行動を示している。

【0114】

ビュープロピオン代謝物質を少なくとも2種の用量レベルで投薬されたマウスに、腹腔内でフェニル-p-ベンゾキノン(PPQ)でチャレンジし、続いて特徴的な伸長-もがき行動症候群について観察した。もがき行動の無いことを陽性の応答とする。鎮静的保護の程度は、同日に行った対照動物と比較したもがき行動の抑制に基づいて計算できる。経時的応答データもまた得られる。観察は、発症における差を検出するために、投与後の十分に早い時期に行う。

40

【0115】

例えば、以下のプロトコルを用い得るが、このプロトコルでは1用量の群あたり10匹のマウスを使用する。

【0116】

フェニルキノンの調製: PPQはエチルアルコール中の0.02%の水溶液として調製する。PPQ (20mg)を、5mLのエチルアルコール中で組織用ホモジナイザーで粉碎し溶解させ、45 に加熱しておいた蒸留水で体積を100mLにする。選られた溶液は、澄んだ琥珀色となるはず

50

である。溶液中で沈殿析出するというPPQの性質のために、PPQ溶液は、1日に2度、および、必要に応じて約4時間ごとに新たに調製する。

【0117】

用量：0.1、0.3、1.0、3.0、10.0、30.0、および100.0mg/kgとする。

【0118】

陽性対照：アスピリンを200mg/kgとする。

【0119】

もがき行動：PPQ溶液は、25ゲージの5/8" 長の針を1mLの注射筒につけたものを用いて腹腔内投与する。この群の各動物に0.25mL投与する。1つの用量レベル当たり10匹のマウスからなる群を、もがき行動を示すかどうかについて10分間綿密に観察する。もがき応答を起こすためのPPQ溶液の安定性は、PPQ投与前にビビクルを投与しておいた10匹のマウスにおいて各調製物について検証する。

10

【0120】

もがき行動の特徴的なパターンは、腹部および胸部をねじり、後肢を体の近くに引きつけること、および後肢のかかとを床から上げることからなる。

【0121】

観察時間：試験用および陽性対照の対象(article)の動きを投与後60分間調べる。指定された吸収時間の間隔をおいた後で、1つの群のマウスにPPQでチャレンジする。各マウスに1用量であるPPQ0.25mLを投与する。PPQ投与後、マウスをそれぞれ、4"x4"x深さ5"のPlexiglas(登録商標)製の箱の中に入れ、もがき症候群の呈示について10分間綿密に観察する。

20

【0122】

スコアの決定：各マウスについてもがき行動の総数を記録する。対照ならびに陽性対照および試験群のそれぞれについて、もがき行動の平均値を比較し、阻害率を算出する。

【0123】

5.5. 実施例5：in vivo活性：ホルマリン試験

ブープロピオン代謝物質の薬理学的作用もまた、他のモデル(これらのうちのいくつかは、Bannon, A.W.ら、Science 279: 77-81 (1998)に論述されている)から決定することができる。これらのモデルのうちの1つはホルマリン試験である。

【0124】

ホルマリン試験は、持続性の炎症性疼痛についての動物モデルである。ホルマリン試験において、二相性侵害応答の第2相は、脊髄レベルでの神経機能の感作により部分的に媒介されており、組織損傷に伴う痛覚過敏の臨床的所見を反映するものである。

30

【0125】

Dubusson, D.及びDennis, S.G., Science 4:161 (1977)に記載の方法を用いて、ラットを20分間かけてそれぞれのケージに順応させた後の時点で5%ホルマリン溶液50mLを一方の後肢の背側に注入する。そして、ラットを鏡の上方に吊り下げた透明の観察用ケージに戻す。ホルマリン注射後30~50分の20分間と規定されうるホルマリン試験の第2相のみを記録する。実施者は、その20分間にわたって、各1分間に15秒ずつ各動物を観察して、4匹の動物の注射した肢の外傷防衛性行動を記録する。外傷防衛性行動は、後ずさりする、注射した肢をなめる又は噛むことを含む。用量-応答試験では、試験化合物(又は生理的食塩水)は、ホルマリン注射の5分前に投与する。アンタゴニスト試験では、アンタゴニストまたは生理的食塩水は、処置の10分前に投与する。

40

【0126】

5.6. 実施例6：in vivo活性：神経障害性疼痛モデル

Bannon, A. W.ら、Science 279:77-81 (1998)に述べられている別の薬理学的モデルは神経障害性疼痛試験である。神経障害性疼痛モデルでは、神経損傷は異痛症($\alpha\beta$ 線維により伝導される通常は非傷害性の刺激に対する外傷防衛性行動応答を特徴とする症状)をもたらす神経可塑性の変化を生じる。神経障害性疼痛のChungのモデルは、異痛症は同側の後肢でLSおよびL6脊髄神経を結合することにより作製する(S.H.KimおよびJ.M.Chung, Sc

50

ience 50, 355 (1992))。このモデルによれば、全ての動物が全ての処置を受けるような設計の被験体を用量 - 応答試験に用いる。

【 0 1 2 7 】

Chungのモデルを用いて、異痛症の基準スコアを、薬物試験を始める前にすべての動物について決定する。閾値スコアを持つラットだけを異痛症とみなし、さらなる試験に用いる。薬物試験（各化合物についての個別の試験）を神経結合手術の約2週間後に始める。用量 - 応答実験では、動物を2週間に渡って試験する。試験日は、2～3日空けて、その間は試験および処置を行わない。試験日に、動物を個々のチャンバー内に入れ、15～20分間順応させる。順応させた後、基準スコアを決定する。次いで、動物を処置し、処置の15、30、50および120分後にスコアを決定する。それぞれの動物が所与のいずれかの薬物につ

10

【 0 1 2 8 】

5.7. 実施例 7：経口製剤

ビュープロピオン代謝物質のラクトース非含有錠剤剤形の成分を表 3 に示す

【表 3】

表 3

構成成分	1錠当たりの量 (mg)
ビュープロピオン代謝物質（例えば、 (S, S)-ヒドロキシビュープロピオン）	75
微晶質セルロース	125
タルク	5.0
水（1000錠当たり）	30.0 mL *
ステアリン酸マグネシウム	0.5

20

* 水は製造時に蒸発する

30

有効成分（ビュープロピオン代謝物質）は、均一な混合物になるまでセルロースと混ぜ合わせる。少量のコーンスターチを適量の水と混合し、コーンスターチペーストにする。続いて、これを均一な湿潤塊になるまで上記の均一な混合物と混ぜ合わせる。残りのコーンスターチを得られた湿潤塊に添加し、均一な顆粒が得られるまで混合する。次に、この顆粒を、適切な粉碎機を使用し、1/4インチのステンレス鋼製のふるいを用いてふるいにかける。その後、粉碎した顆粒を、所望の含水率になるまで適切な乾燥器内にて乾燥させる。次に、乾燥した顆粒を、適切な粉碎機により1/4インチのステンレス鋼製のふるいを用いて粉碎する。その後、ステアリン酸マグネシウムを混ぜ、得られる混合物を所望の形状、厚さ、硬さおよび分散性を有する錠剤に打錠する。錠剤を、標準的な水性または非水性の手法によりコーティングする。

40

【 0 1 2 9 】

本発明の有効成分と共に使用するのに適している別の錠剤投与製剤を表 4 に示す。

【 0 1 3 0 】

【表 4】

表 4

構成成分	1錠当たりの量 (mg)		
	処方 A	処方 B	処方 C
ビュープロピオン代謝物質 (例えば、 (S, S)-ヒドロキシビュープロピオン)	20	40	100
微晶質セルロース	134.5	114.5	309.0
デンプン BP	30	30	60
予備ゼラチン化トウモロコシデンプン BP	15	15	30
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	1.0
圧縮重	200	200	500

有効成分をふるいにかけて、セルロース、デンプンおよび予備ゼラチン化トウモロコシデンプンと混ぜる。適量の精製水を加え、粉末を顆粒化する。乾燥後、顆粒をふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウムと混合する。その後、顆粒を穿孔機を用いて錠剤に打錠する。

【0131】

強度の異なる錠剤は、製薬上許容される担体に対する有効成分の割合、圧縮重を変えることにより、又は異なる穿孔機を用いることにより調製し得る。

【0132】

5.8. 実施例 8：経口製剤

ビュープロピオン代謝物質のカプセル剤形用の成分を表 5 に示す。

【0133】

【表 5】

表 5

構成成分	1錠当たりの量 (mg)		
	処方 A	処方 B	処方 C
ビュープロピオン代謝物質 (例えば、 (S, S)-ヒドロキシビュープロピオン)	25	50	75
微晶質セルロース	149.5	124.5	374
コーンスターチ	25	25	50
水 (1000 錠当たり)	0.5	0.5	1.0
ステアリン酸マグネシウム	200	200	200

有効成分、セルロースおよびコーンスターチを均一になるまで混合し、次いで、得られた粉末にステアリン酸マグネシウムを混合する。得られた混合物を適切な装置を用いて適切な大きさの2片からなる硬質ゼラチンカプセル中に適切に封入する。製薬上許容される担体に対する有効成分の割合、充填量を変えることにより、そして必要に応じて、適応するカプセルのサイズを変えることにより、他の用量に調製できる。

【0134】

上記の本発明の実施例は、単なる例示であり、当業者であれば、本明細書に記載の特定の手法と同等の多数の手法が解るであろうし、日常的な実験を行うだけでそれらを確認できるであろう。そのような同等の手法は全て、本発明の範囲内であるとみなし、特許請求の範囲に包含されるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00
C 0 7 C 225/16	(2006.01)	C 0 7 C 225/16
C 0 7 D 265/32	(2006.01)	C 0 7 D 265/32

(31)優先権主張番号 09/510,241

(32)優先日 平成12年2月22日(2000.2.22)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ジェルシー、トーマス、ピー .
 アメリカ合衆国 0 1 7 0 1 マサチューセッツ州、フラミンガム、ガーヴェイ ロード 1 9

(72)発明者 マックロー、ジョン、アール .
 アメリカ合衆国 0 1 6 0 5 マサチューセッツ州、ウォーセスター、ダヴィッドソン ロード 6

(72)発明者 セナナヤク、クリザンサ、エイチ .
 アメリカ合衆国 0 1 5 4 5 マサチューセッツ州、シュリューズバリー、オールド ファーム サークル 1 1

(72)発明者 ファン、クン、ケイ .
 アメリカ合衆国 0 2 1 8 1 マサチューセッツ州、ウェルズレイ、アトウッド ストリート 3 5

審査官 松波 由美子

(56)参考文献 国際公開第99/037305(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/5375

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)