

(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2005-511582**(P2005-511582A)**(43) 公表日 **平成17年4月28日(2005.4.28)**

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/72	A 6 1 K 9/72	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/12	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/137	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 P 13/00	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 13/10	A 6 1 P 13/10	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-541756 (P2003-541756)	(71) 出願人	502071388
(86) (22) 出願日	平成14年11月4日 (2002. 11. 4)		ファルマシア アンド アップジョン カ
(85) 翻訳文提出日	平成16年4月26日 (2004. 4. 26)		ンパニー リミティド ライアビリティー
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/035335		カンパニー
(87) 国際公開番号	W02003/039464		アメリカ合衆国, ミシガン 4 9 0 0 1 ,
(87) 国際公開日	平成15年5月15日 (2003. 5. 15)		カラマズー, ヘンリエッタ ストリート
(31) 優先権主張番号	60/337, 298		3 0 1
(32) 優先日	平成13年11月5日 (2001. 11. 5)	(74) 代理人	100099759
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青木 篤
		(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ムスカリン・エアゾール

(57) 【要約】

本発明は、泌尿器障害の治療のための抗ムスカリン剤の使用に関する。本発明は、ヒトを含めた哺乳動物における泌尿器障害の治療方法であって、上記治療を必要とする上記哺乳動物に、治療として有効量の抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグを投与することを含み、上記投与が吸入又は吹送によって実施される前記方法を提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ヒトを含む哺乳動物における泌尿器障害の治療方法であって、上記治療を必要とする上記哺乳動物に、治療有効量の抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグを投与することを含み、上記投与が吸入又は吹送によって実施される前記方法。

【請求項 2】

前記障害が、不安定膀胱又は過活動膀胱である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記障害が尿失禁である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグが、エアゾール製剤として投与される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 5】

前記抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグが、散剤として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグが、3,3-ジフェニルプロピルアミン及びアリールシクロアルカン・カルボン酸エステル、並びに吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン、ヒドロキシトルテロジン、及び2-(ジイソプロピルアミノ)エチル-1-フェニルシクロペンタン・カルボキシレート、並びに吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン、及び吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン及びL-酒石酸トルテロジンから成る群から選ばれる、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記抗ムスカリン剤の投与量が、約0.05mg~約12mgである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗ムスカリン剤の投与量が、約0.1mg~約6mgである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記抗ムスカリン剤の投与量が、約0.2mg~約5mgである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

ヒトを含む哺乳動物における泌尿器障害を治療するための医薬組成物であって、吸入可能又は吹送可能な製剤の形態であり、かつ、吸入又は吹送に許容される担体又はそのための希釈剤と共に、治療有効量の抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグを含む前記医薬組成物。

40

【請求項 14】

前記障害が、不安定膀胱又は過活動膀胱である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記障害が尿失禁である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

エアゾール製剤である、請求項 13 に記載の組成物。

50

【請求項 17】

散剤である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグが、3,3-ジフェニルプロピルアミン、及びアリアルシクロアルカン・カルボン酸エステル、並びに吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 13 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン、ヒドロキシトルテロジン、及び2-(ジイソプロピルアミノ)エチル-1-フェニルシクロペンタン・カルボキシレート、並びに吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 18 に記載の組成物。

10

【請求項 20】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン、及び吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン及びL-酒石酸トルテロジンから成る群から選ばれる、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記抗ムスカリン剤が、約0.05mg~約12mgの量で存在する、請求項 13 に記載の組成物。

20

【請求項 23】

前記抗ムスカリン剤が、約0.1mg~約6mgの量で存在する、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記抗ムスカリン剤が、約0.2mg~約5mgの量で存在する、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 25】

泌尿器障害の治療上の処置のための吸入可能又は吹送可能な薬剤の製造のための抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグの使用。

【請求項 26】

30

前記障害が、不安定膀胱又は過活動膀胱である、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 27】

前記障害が尿失禁である、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 28】

前記薬剤がエアゾール製剤である、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 29】

前記薬剤が散剤である、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 30】

前記抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグが、3,3-ジフェニルプロピルアミン及びアリアルシクロアルカン・カルボン酸エステル、並びに吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 25 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の使用。

40

【請求項 31】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン、ヒドロキシトルテロジン、及び2-(ジイソプロピルアミノ)エチル-1-フェニルシクロペンタン・カルボキシレート、並びに吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 30 に記載の使用。

【請求項 32】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン、及び吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 31 に記載の使用。

【請求項 33】

50

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン及びL-酒石酸トルテロジンから成る群から選ばれる、請求項32に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2001年11月5日に提出された米国仮特許出願番号第60/337,298号の利益を主張し、上記文献の開示の全体を本明細書中に援用する。

【0002】

本発明は、泌尿器科の分野内にある。より具体的には、一般に、泌尿器障害の治療のための抗ムスカリン剤の使用に基づき、上記抗ムスカリン剤は、吸入又は吹送(inhalation)によって投与される。 10

【背景技術】

【0003】

泌尿器障害とその症状は、以下の：尿意切迫、頻尿、失禁、尿漏れ、遺尿症、排尿障害、躊躇性排尿、及び排尿困難(difficulty of emptying bladder)のいくつか又は全部を含んでいる。特に、泌尿器障害は、例えば不安定膀胱又は過活動膀胱によって引き起こされる尿失禁を含んでいる。

【0004】

成人集団のかなりの人数(5~10%)が尿失禁に苦しみ、特に、いわゆる切迫性失禁の有病率は年齢と共に増加する。不安定膀胱又は過活動膀胱の徴候は、切迫性失禁、尿意切迫、及び頻尿を含む。不安定膀胱又は過活動膀胱は、膀胱の充填段階の間、膀胱の筋肉コートを形成している平滑筋線維(排尿筋筋肉)の無制御収縮によって引き起こされると考えられる。これらの収縮は、主にコリン作用性ムスカリン性受容体によって制御されているので、不安定膀胱又は過活動膀胱の薬学的治療は、ムスカリン性受容体アンタゴニストに基づいていた。 20

【0005】

膀胱筋肉がなぜ不適当に収縮するのかという理由は、多くの場合不明瞭である。一部の人たちについては、脳から膀胱に走る神経シグナルの問題によるかもしれない。時々わずかな神経損傷が、手術又は出産によって生じる。この筋肉は、正常なものより頻繁に、そして不適切な時に締め付けるか又は収縮する。排尿筋は、尿が膀胱を満たしたときに、安静にとどまる代わりに、収縮するが、一方、膀胱は尿で満たされる。これは、たとえ膀胱が満たされていない時でも、突然に、時にどうしようもない尿意を人に感じさせる。 30

【0006】

米国特許番号第5,382,600号は、トルテロジンの一般的名称をもつ2-[(1R)-3-(ジイソプロピルアミノ)-1-フェニルプロピル]-4-メチルフェノール、別名N,N-ジイソプロピル-3-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-3-フェニルプロピルアミンを尿失禁の治療に有用であるとして開示した。H. Postlind et al., Drug Metabolism and Disposition, 26(4):289-293(1998)は、トルテロジンがムスカリン性受容体アンタゴニストであることを開示している。現在、それは、Pharmaciaによって市販され、Detrol(登録商標)という名前にて、尿失禁の治療のためにいくつかの異なる国々で販売されている。トルテロジンが尿失禁の治療に使用される場合、錠剤として経口的に投与される。トルテロジンの主要な活性代謝産物は、トルテロジンの5-ヒドロキシメチル誘導体である。 40

【0007】

米国特許番号第5,559,269号及びH. Postlind et al., Drug Metabolism and Disposition, 26(4):289-293(1998)は、ヒドロキシトルテロジンを開示する。米国特許番号第5,559,269号は、尿失禁の治療に有用であるとしてこの化合物を開示している。Pharmacol. Toxicol. 81:169-172(1997)は、ヒドロキシトルテロ 50

ジンが抗ムスカリン活性を有することを開示している。国際特許出願W O 0 2 / 3 4 2 4 5、は喘息、C O P D、及びアレルギー性鼻炎を治療するためのトルテロジンの使用を開示している。

【 0 0 0 8 】

国際特許出願W O 9 8 / 4 3 9 4 2は、好ましい抗コリン作用性の特性を有し、かつ、尿失禁に関連する障害の治療のために使用することができる治療として活性なジアリールプロピルアミンを開示している。

【 0 0 0 9 】

米国特許番号第 6 , 1 2 4 , 3 5 4 号は、2 - (ジイソプロピルアミノ)エチル - 1 - フェニルシクロペンタン・カルボキシラート、並びに尿失禁及び過敏腸症候群(実施例 9 9を参照のこと)の治療におけるその使用を開示している。C a n . J . C h e m . 4 0 : 1 9 0 9 - 1 9 1 6 (1 9 6 2)は、この化合物を抗コリンエステラーゼ中毒の治療のための潜在的な解毒剤と言及している。J . A m . C h e m . S o c . , 6 9 : 2 9 0 2 - 2 9 0 6 (1 9 4 7)は、ジイソプロピルアミノ化合物ではなくジエチルアミノ・アナログに触れる一方で、上記ジエチルアミノ化合物にはアセチルコリンに対抗する抗痙攣活性があることを開示している。

10

【 0 0 1 0 】

罹患した患者の尿失禁を効率よく緩和する一方で、先に触れた市販の化合物は、患者へのそれらの投与によってもすぐにはそれらの効果をもたらさない。泌尿器障害の症状はしばしば急な発症があるので、すぐに症状を緩和することが望ましい。

20

【 0 0 1 1 】

現在販売されているトルテロジンの投与形態は、胃腸管内で放出される、1 m g、2 m g又は4 m gのL - 酒石酸トルテロジンを含むフィルム・コート錠剤である。消費者は、特に、薬剤治療の必要が急を要する時、及び/又は患者が活動的なライフスタイルを有する時に、選択可能なデリバリー形態を絶えず求めている。

【 0 0 1 2 】

ゆえに、彼らの活動的な生活様式に合致するような柔軟な治療を求める特定の患者グループに、既知の治療は不十分である。

【 0 0 1 3 】

そのデリバリー形態が、言及した問題を克服することができるような性質を有する、泌尿器障害の治療のための抗ムスカリン剤の新規デリバリー形態の必要性が存在する。

30

【 発明の開示 】

【 0 0 1 4 】

本発明の概要

これらの及び他の目的のために、ヒトを含む哺乳動物の泌尿器障害の治療方法であって、上記泌尿器障害より生じる症状の即時軽減をもたらす上記方法を提供することが本発明の目的である。

【 0 0 1 5 】

ヒトを含む哺乳動物の泌尿器障害の治療方法であって、症状の緊急の(u r g e n t o r a c u t e)治療に特に好適な選択可能なデリバリー形態を伴う上記方法を提供することが本発明の目的でもある。

40

ヒトを含む哺乳動物の泌尿器障害の治療方法であって、活動的なライフ・スタイルと適合する上記方法を提供することが本発明の目的である。

【 0 0 1 6 】

ヒトを含む哺乳動物の泌尿器障害の治療のための医薬組成物であって、上記泌尿器障害より生じる症状の即時軽減をもたらすことができる上記医薬組成物を提供することが本発明のさらなる目的である。

ヒトを含む哺乳動物の泌尿器障害を治療するための医薬組成物であって、症状の緊急の治療に特に好適な選択可能なデリバリー形態に相当である上記医薬組成物を提供することが本発明の目的でもある。

50

【 0 0 1 7 】

ヒトを含む哺乳動物の泌尿器障害の治療のための医薬組成物であって、その使用が活動的なライフ・スタイルと適合する上記医薬組成物を提供することが本発明の目的である。

本発明の他の目的は、泌尿器障害の治療上の処置のための医薬製造への、泌尿器障害に対して有効な薬剤であって、上記泌尿器障害空生じる症状の即時軽減をもたらすことができる上記薬剤の新規使用を提供することである。

【 0 0 1 8 】

泌尿器障害の治療上の処置のための医薬製造への、泌尿器障害に対して有効な薬剤であって、症状の緊急の治療に特に好適な選択可能なデリバリー形態に相当である上記薬剤の新規使用を提供することが本発明の目的でもある。

10

泌尿器障害の治療上の処置のための医薬製造への、泌尿器障害に対して有効な薬剤であって、活動的なライフスタイルと適合する上記薬剤の新規使用を提供することが本発明のさらに他の目的である。

【 0 0 1 9 】

以下の開示から明白になるであろうこれらの及び他の目的のために、本発明は、ヒトを含む哺乳動物の泌尿器障害の治療方法であって、そのような治療が必要な上記哺乳動物に治療として有効量の抗ムスカリン剤、あるいはその溶媒和物又はプロドラッグの、吸入又は吹送によって実施される投与を含む上記方法を提供する。

【 0 0 2 0 】

本発明は、抗ムスカリン剤が吸入又は吹送によるデリバリーで体血液循環に急速にデリバリーされ、それによって膀胱の排泄作用を調節している平滑筋のようなターゲット器官にその効果を即座に提供するという洞察に基づく。

20

【 0 0 2 1 】

本発明による方法の1つの好ましい態様において、前記障害は、不安定膀胱又は過活動膀胱である。

本発明による方法の好ましい態様において、前記障害は、尿失禁である。

本発明による方法の他の好ましい態様において、抗ムスカリン剤、あるいはその溶媒和物又はプロドラッグは、エアゾール製剤として投与される。

本発明による方法のさらに他の好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤、あるいはその溶媒和物又はプロドラッグは、散剤として投与される。

30

【 0 0 2 2 】

本発明による方法の好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤、あるいはその溶媒和物又はプロドラッグは、3,3-ジフェニルプロピルアミン及びアリールシクロアルカン・カルボン酸エステル、並びに吸入に又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる。

本発明による方法のより好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤は、トルテロジン、ヒドロキシトルテロジン、及び2-(ジイソプロピルアミノ)エチル-1-フェニルシクロペンタン・カルボキシレート、並びに吸入に又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる。

本発明による方法のより好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤は、トルテロジン及び吸入に又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる。

40

本発明による方法の最も好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤は、トルテロジン及びL-酒石酸トルテロジンから成る群から選ばれる。

【 0 0 2 3 】

本発明による方法の好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤の投与量は、約0.05 mg ~ 約1.2 mg である。

本発明による方法のより好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤の投与量は、約0.1 ~ 約6 mg である。

本発明による方法の最も好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤の投与量は、約0.2 ~ 約5 mg である。

50

【 0 0 2 4 】

さらに、本発明は、ヒトを含む哺乳動物の泌尿器障害の治療のための医薬組成物であって、吸入可能な又は吹送可能な製剤の形態であり、かつ、吸入に又は吹送に許容される担体又はそのための希釈剤と一緒に、治療として有効量の抗ムスカリン剤、並びにその溶媒和物又はプロドラッグを含む上記医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 5 】

本発明による組成物の好ましい態様において、前記障害は、不安定膀胱又は過活動膀胱である。

本発明による組成物の好ましい態様において、前記障害は、尿失禁である。

本発明による組成物の他の好ましい態様において、上記組成物は、エアゾール製剤である。 10

本発明による組成物のさらに他の好ましい態様において、上記組成物は、散剤である。

本発明による組成物の好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤、並びにその溶媒和物又はプロドラッグは、3,3-ジフェニルプロピルアミン、及びアリールシクロアルカン・カルボン酸エステル、並びに吸入に又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる。

【 0 0 2 6 】

本発明による組成物のより好ましい態様において、抗ムスカリン剤は、トルテロジン、ヒドロキシトルテロジン、及び2-(ジイソプロピルアミノ)エチル-1-フェニルシクロペンタン・カルボキシレート、並びに吸入に又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる。 20

本発明による組成物のより好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤は、トルテロジン、及び吸入に又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる。

本発明による組成物の最も好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤は、トルテロジン及びL-酒石酸トルテロジンから成る群から選ばれる。

【 0 0 2 7 】

本発明による組成物の好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤は、約0.05mg~約12mg、好ましくは約0.1~約6mg、より好ましくは約0.2~約5mgの量で提供される。

【 0 0 2 8 】

本発明は、泌尿器障害の治療上の処置のための吸入可能な又は吹送可能な薬剤の製造への、抗ムスカリン剤、並びにその溶媒和物又はプロドラッグの新規使用をも提供する。

本発明による使用の好ましい態様において、前記障害は、不安定膀胱か又は過活動膀胱である。

本発明による使用の好ましい態様において、前記障害は、尿失禁である。

本発明による使用の他の好ましい態様において、上記組成物は、エアゾール製剤である。

本発明による使用のさらに他の好ましい態様において、前記組成物は、散剤である。

【 0 0 2 9 】

本発明による使用の好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤、並びにその溶媒和物又はプロドラッグは、3,3-ジフェニルプロピルアミン、及びアリールシクロアルカン・カルボン酸エステル、並びに吸入に又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる。 40

【 0 0 3 0 】

本発明による使用のより好ましい態様において、抗ムスカリン剤は、トルテロジン、ヒドロキシトルテロジン、及び2-(ジイソプロピルアミノ)エチル-1-フェニルシクロペンタン・カルボキシレート、並びに吸入に又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる。

【 0 0 3 1 】

本発明による使用のより好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤は、トルテロジン 50

、及び吸入に又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる。

【0032】

本発明による使用の最も好ましい態様において、前記抗ムスカリン剤は、トルテロジン及びL-酒石酸トルテロジンから成る群から選ばれる。

【0033】

本発明の説明

本発明は、不安定膀胱又は過活動膀胱のような泌尿器障害を治療するために抗ムスカリン剤の使用を伴う。

【0034】

過活動膀胱は、過活動膀胱排尿筋不安定性、排尿筋反射亢進、切迫性失禁、尿意切迫、及び頻尿(urinary frequency)、並びにLUTS(閉塞性泌尿器症状、例えば尿の出が悪い、排尿後の尿滴下、排尿困難、及び/又は許容される速度で排尿しようと無理をする必要性、あるいは過敏症状、例えば頻尿及び/又は尿意切迫をもたらす下部尿路症状)を含む様々な泌尿器障害を含む。

10

【0035】

頻尿、尿意切迫及び/又は切迫性失禁を生じる他の症状が同様に含まれる。過活動膀胱障害は、夜間多尿症及び混合性失禁をも含む。同様に、過活動膀胱は、しばしば排尿筋筋肉不安定性に関係する一方で、膀胱機能の障害は、脊髄、並びに脳の病変、例えば多発性硬化症及び脳卒中を含む中枢神経系(排尿筋反射亢進)の神経障害によるものであるかもしれない。同様に、過活動膀胱症状は、例えば(通常、前立腺肥大による)男性の膀胱出口の閉塞、間質性膀胱炎、局所的な浮腫及び局所性膀胱癌による炎症、骨盤への放射線療法による放射膀胱炎、並びに膀胱炎の結果として生じるのかもしれない。

20

【0036】

本発明の方法は、ヒトを含む哺乳動物を治療するために使用される。前記哺乳動物がヒトであることが好ましい。

【0037】

泌尿器障害の治療のための抗ムスカリン剤の伝統的な錠剤投与により、その血漿濃度は、かなりゆっくり増加し、1~2時間後にピークに達する。抗ムスカリン剤は、経口投薬に続いてしばしば肝臓で代謝される。本発明によると、泌尿器障害の治療のための患者への抗ムスカリン剤の投与は、吸入又は吹送によって有利に実施されることができる。それによって、抗ムスカリン剤は、体血液循環への出入りを即座に増して、ターゲット組織、例えば尿管を囲んでいる平滑筋に影響することができる。

30

【0038】

本発明による組成物は、固形、又は液状、例えば粉末、無菌の液体、懸濁液、又はエマルジョンの状態に作製されることができる。

本発明の抗ムスカリン剤は、吸入又は吹送によって投与される。その吸入又は吹送は、好ましくはエアゾール剤又は散剤のいずれかによってである。

本発明の方法、並びに抗ムスカリン剤及び組成物は、不安定膀胱又は過活動膀胱、例えば尿失禁の治療に有用である。

【0039】

特定の抗ムスカリン剤の用量は、その薬効、投与様式、患者の年齢及び重量、並びに治療される症状の重さに依存して変化する。日用量は、例えば、体重1kgあたり約0.01mg~約4mgの範囲であり、各々、例えば約0.05mg~約200mgの用量で単回又は複数回投与される。抗ムスカリン剤の臨床的な有効量は、約0.05mg~約12mgである。前記有効量が約0.1~約6mgであることが好ましく;その有効量が約0.2~約5mgであることがより好ましい。

40

【0040】

吸入のための投与形態は、エアゾール剤であるかもしれない。エアゾール・デリバリーの最小限の量は、約0.2mlであり、最大のエアゾール・デリバリーは、約5mlである。抗ムスカリン剤の濃度は、スプレー・デリバリーされる総量が約0.2~約5ml量

50

の範囲内に存在する限りは変化し、それは有効量をデリバリーする。濃度がより高い場合に、同じ有効量をデリバリーするために当業者がより少ない用量を与えることは、当業者に周知である。

【0041】

不活性成分又は担体は、活性な医薬品が非常に溶けやすいところにpHを調整したただの(滅菌)水であるかもしれない。pHが7又はその付近であることが好ましい。あるいは、そして好ましくは、不活性な担体剤は、厳密に調節されたpHの生理食塩水であるべきである。喘息を治療するための多くのエアゾール剤を含む、様々な医薬品の吸入用エアゾール剤が、当業者に周知である。

【0042】

あるいは、吸入のための投与形態は、散剤であるかもしれない。喘息を治療するための多くの散剤を含む、様々な医薬品の吸入用散剤が、当業者に周知である。投与形態が散剤の場合に、抗ムスカリン剤は、純粋な形で、又は不活性な担体によって希釈されて投与されるかことができる。不活性な担体が使用される場合、デリバリーされる散剤の総量が「有効量」の薬剤をデリバリーするように、抗ムスカリン剤が混合される。薬剤の実際の濃度は、変わるかもしれない。その濃度がより低ければ、より多くの散剤がデリバリーされなければならない；その濃度がより高ければ、より少ない総量の材料が有効量の薬剤を提供するためにデリバリーされる必要がある。

【0043】

担体は、あらゆる不活発な材料で、有機的か又は無機的な、吸入又は吹送による投与に好適なものであり、例えば：水、ゼラチン、アラビアゴム、ラクトース、微細結晶性セルロース、スターチ、ナトリウムスターチグリコレート、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイド状二酸化ケイ素などである。同様に、そのような組成物は、他の医薬として活性な薬剤、並びに伝統的な添加剤、例えば安定化剤、湿潤剤、乳化剤、調味料、緩衝物質などを含むかもしれない。

【0044】

様々なデバイスが、喘息のための吸入用散剤を投与するために市場に出ており、これらのデバイスは、本発明の抗ムスカリン剤を投与するのに好適である。

【0045】

医薬として許容される塩は、無機酸及び有機酸の塩を含む。医薬として許容される塩は対応する遊離アミンが好ましい、なぜならそれらは、より水溶性で、より結晶性の化合物を生成するからである。好ましい医薬として許容される塩は、以下の酸の塩：酒石酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、クエン酸、メタンスルホン酸、 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ (式中、 n は0~4である。)、 $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ (式中、 n は上記と同じである。)、 $\text{HOOC} - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOH}$ 、 $- \text{COOH}$ を含む。他の許容される塩については、Int. J. Pharm. 33: 201-217 (1986)を参照のこと。

【0046】

本発明の有効成分として使用されうる抗ムスカリン剤の典型的なクラスは、US - 6, 124, 354 (当該文献の全体を本明細書中に援用する)で開示されたアリールシクロアルカン・カルボン酸エステルを含む。

【0047】

典型的な特定の抗ムスカリン剤は、2 - (ジイソプロピルアミノ)エチル - 1 - フェニルシクロペンタン・カルボキシレート、並びにその代謝産物、プロドラッグ形態、及び医薬として許容される塩としても知られている、2 - [ビス(1 - メチルエチル)アミノ]エチル - 1 - フェニルシクロペンタン・カルボキシレートである。

【0048】

本発明の有効成分として使用されうる抗ムスカリン剤の他の典型的なクラスは、US - A - 5, 382, 600、US - A - 5, 559, 269、及びUS - A - 5, 686, 464 (上記文献の全体を本明細書中に援用する)で開示され、そして以下の一般式：

10

20

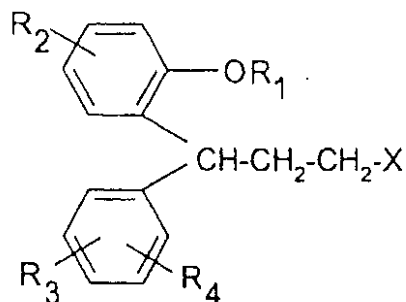
30

40

50

【 0 0 4 9 】

【 化 1 】



10

【 0 0 5 0 】

{ 式中、

 R_1 は、水素又はメチルを表し； R_2 、 R_3 、及び R_4 は、独立に水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、カルバモイル、スルファモイル、又はハロゲンを表し；そして

X は、第三アミノ基 - NR_5 、 R_6 （式中、 R_5 及び R_6 は、同じか異なり、そして一緒に、少なくとも3つの、好ましくは少なくとも4つの炭素原子を含み、そしてその各々がヒドロキシ置換基を担持する、非芳香族ヒドロカルビル基、特に C_{1-6} -アルキル若しくはアダマンチルを表し、並びに式中、 R_5 及び R_6 は、アミン窒素と一緒に環を、アミン窒素以外のヘテロ原子をもたない非芳香族環を形成する。）を表す。} によって表される3,3-ジフェニルプロピルアミン、生理学的に許容される酸によるその塩、そして上記化合物が光学異性体で存在しうるとき、ラセミ混合物及び個々のエナンチオマーを含む。

20

【 0 0 5 1 】

典型的な具体的な化合物は、トルテロジン、すなわち $R-N$ 、 N -ジイソプロピル-3-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-3-フェニルプロパンアミン、そして対応する(S)-エナンチオマー、ラセミ体、並びに活性なその5-ヒドロキシメチル代謝産物、その溶媒和物、そのプロドラッグ形態及び医薬として許容されるその塩を含む。

30

【 0 0 5 2 】

上記の化合物に対する有用なアナログは、WO 98 / 43942（上記文献の全体を本明細書中に援用する）で開示されている。

【 0 0 5 3 】

具体的には、本発明による組成物は、先に触れた薬物、トルテロジンを投与するために非常に好適であることが確認され、そしてその関連化合物、すなわちトルテロジンの主要な、活性な代謝産物、すなわち(R)- N 、 N -ジイソプロピル-3-(2-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルフェニル)-3-フェニルプロパンアミン；トルテロジンに対する対応する(S)-エナンチオマー、すなわち(S)- N 、 N -ジイソプロピル-3-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-3-フェニルプロパンアミン；(S)-エナンチオマーの5-ヒドロキシメチル代謝産物、すなわち(S)- N 、 N -ジイソプロピル-3-(2-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルフェニル)-3-フェニルプロパンアミン；並びにトルテロジンに対する対応するラセミ体すなわち、(R,S)- N 、 N -ジイソプロピル-3-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-3-フェニルプロパンアミン；そしてそのプロドラッグ形態及び薬理学的に許容されるその塩についても好適であろう。

40

【 0 0 5 4 】

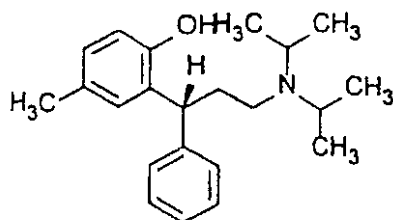
トルテロジンは、2-[(1R)-3-(ジイソプロピルアミノ)-1-フェニルプロピル]-4-メチルフェノールを指し、(R)- N 、 N -ジイソプロピル-3-(2-ヒ

50

ドロキシ - 5 - メチルフェニル) - 3 - フェニルプロピルアミン、以下の式：

【 0 0 5 5 】

【 化 2 】



(R)-立体異性体

10

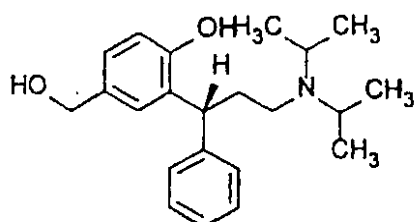
【 0 0 5 6 】

によって表される化合物としても知られる。

ヒドロキシトルテロジンは、2 - [(1 R) - 3 - (ジイソプロピルアミノ) - 1 - フェニルプロピル] - 4 - (ヒドロキシメチル) フェノール、以下の式：

【 0 0 5 7 】

【 化 3 】



(R)-立体異性体

20

【 0 0 5 8 】

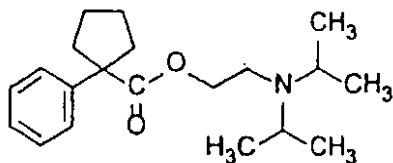
によって表される化合物を指す。

【 0 0 5 9 】

2 - [ビス (1 - メチルエチル)] アミノ] エチル - 1 - フェニルシクロペンタン・カルボキシレート、別名 2 - (ジイソプロピルアミノ) エチル - 1 - フェニルシクロペンタン・カルボキシレートは、以下の式：

【 0 0 6 0 】

【 化 4 】



40

【 0 0 6 1 】

によって表される化合物を指す。

【 0 0 6 2 】

「抗ムスカリン剤」は、ムスカリン性受容体アンタゴニストを指す。抗ムスカリン剤の

50

例は、これだけに制限されることなく、トルテロジン、ヒドロキシトルテロジン、2 - (ジイソプロピルアミノ) エチル - 1 - フェニルシクロペンタン・カルボキシラート、プロピペリン、オキシブチン、トロスピウム、ダリフェナシン、テミペリン、及びイプラトロピウムを含む。

【0063】

プロピペリンは、1 - メチル - 4 - ピペリジル・アルファ、 - アルファ、 - ジフェニル - アルファ、 - (n - プロボキシ) アセテートであり、そして東ドイツ特許番号第106, 643号及びCAS 82 - 155841s (1975) に開示されている。オキシブチンは、4 - (ジエチルアミノ) - 2 - ブチニルアルファフェニルシクロヘキサングリコレートであり、英国特許番号第940, 540号に開示されている。トロスピウムは、3 - アルファ - ヒドロキシスピロ [1 - アルファ H, 5 - アルファ H - ノルトロパン - 8, 1 ピロリジニウム] クロライド・ベンジラートであり、そして米国特許番号第3, 480, 623号に開示されている。ダリフェナシンは、3 - ピロリジンアセトアミド、1 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 5 - ベンゾフラニル) エチル] - アルファ, アルファ - ジフェニル - であり、そして米国特許番号第5, 096, 890号に開示されている。テミペリンは、ベンゼン酢酸・アルファ、 - シクロヘキシル - アルファ、 - ヒドロキシ - , 4 (ジエチルアミノ) - 1, 1 - ジメチル - 2 - ブチニル・エステルであり、そして米国特許番号第5, 036, 098号に開示されている。イプラトロピウムは、8 - イソプロピルノルアトロピン・メトプロミドであり、そして米国特許番号第3, 505, 337号に開示されている。

10

20

【0064】

「生理食塩水」は、0.9%の塩化ナトリウム水溶液を一般に指す。

「医薬として許容される」は、薬学的 / 毒物学的な観点から患者、並びに組成、処方、安定性、容認、及び生物学的利用能に関する物理的 / 化学的な観点から製造薬剤師に許容されるそれらの性質及び / 又は物質を指す。

同様に、それぞれ、「吸入に許容される」及び「吹送に許容される」は、それぞれ医薬として許容され、かつ、それぞれ吸入及び吹送における使用に好適である性質及び / 又は物質を指す。

【実施例】

【0065】

より綿密にすることなしに、当業者は、先の記載を用いて、最大限に本発明を実施することができると考えられる。以下の詳細な実施例は、どのように様々な抗ムスカリン剤を準備して、及び / 又は本発明の様々な方法を実施するか説明し、そして単に説明的なものであり、どのような形であっても先の開示の制約ではないと解釈される。当業者は、反応物に関する、並びに反応条件及び技術に関する手順からの適当な変更をすぐに認識するであろう。

30

【0066】

実施例 1 . トルテロジンの全身的投与と局所的 (エアゾール) 投与のそれぞれについての薬物動態学的比較

雌BALB/cマウス、重量19~22gを、Charles River Laboratories (Kingston, NC) から得た。それらに食餌と水を自由摂取させた。これらの研究の全ての手順は、動物保護法規則、9CFR第1部及び第2部、公報(NIH) 85 - 23、1985年に従った。

40

【0067】

腹腔内注射のためのL - 酒石酸トルテロジン、すなわち(R) - N, N - ジイソプロピル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミンL - 酒石酸塩を、無菌の0.9%のNaClを用いて準備した。

エアゾール投与のためのL - 酒石酸トルテロジンを、1.0mg/mlの濃度の無菌のリン酸緩衝液を用いて準備した。

【0068】

50

マウスを、カルーセル・スタイル (c a r o u s e l - s t y l e) で鼻だけを曝露チャンバーにセットし、そして I C N S P A G - 2 ネブライザーを使って 5 分間トルテロジンのエアゾールを吸入させた。このネブライザーは、約 0 . 2 5 m l / 分の速度で、1 . 3 ミクロンの平均エアゾール粒径を生じる。

【 0 0 6 9 】

これにより、マウスは、5 分間 1 m g / m l の溶液から生じたエアゾール、又は 3 m g / k g の用量での腹膜内 (i . p .) 注入のいずれかによりトルテロジンを受けた。血液サンプルを、i . p . 処理後、5、15、30、60、120 及び 240 分に、並びにエアゾール薬物処理後、2 . 5、5、15、30、60 及び 120 分に、イソフルラン麻酔下で心臓穿刺によって採取した。

10

【 0 0 7 0 】

このサンプルを、E D T A を含む試験管にまとめ、そして 4 分間 1 2 0 0 0 × g にて遠心分離した。血漿を取り出し、そして分析まで - 7 0 で保存した。

【 0 0 7 1 】

血漿サンプルを、液 / 液抽出技術によって抽出した。トルテロジンの血漿レベルを、陽イオン・モードにおいて P E S C I E X A P I 3 0 0 0 質量分析計を使った E S I - L C / M S / M S によって測定した。クロマトグラフィーにより、分析物と内部標準を、グラジエント溶出を使って Z o r b a x A C E P h e n y l カラム (2 . 1 × 5 0 m m) によって分離した。総分析時間は、1 0 0 p g / m l の定量限界をもつ 4 分であった。

20

【 0 0 7 2 】

3 m g / k g の i . p . 注射後、及び 1 m g / m l のエアゾール曝露 (吸入) 後のトルテロジン血漿濃度を、図 1 で要約する。

【 0 0 7 3 】

実施例 2 . 様々な量のトルテロジンのエアゾール投与

雌 B A L B / c マウス、重量 19 ~ 22 g を、C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s (K i n g s t o n , N C) から得た。それらに食餌と水を自由摂取させた。これらの研究の全ての手順は、動物保護法規則、9 C F R 第 1 部及び第 2 部、公報 (N I H) 85 - 23、1985 年に従った。

【 0 0 7 4 】

エアゾール投与のための L - 酒石酸トルテロジンを、0 . 1、0 . 5 及び 1 . 0 m g / m l の濃度で、無菌のリン酸塩緩衝液を用いて準備した。

30

【 0 0 7 5 】

実施例 1 に記載の通り、マウスを、0 . 1、0 . 5 又は 1 . 0 m g / m l 溶液から作り出したトルテロジンのエアゾールにさらした。エアゾール処理の継続時間は、5 分であった。血液サンプルを、薬物噴霧期間の終了後、2 . 5、5、15、30、60 及び 120 分に心臓穿刺によって採取した。

【 0 0 7 6 】

前記サンプルを、E D T A を含む試験管にまとめ、そして 4 分間 1 2 0 0 0 × g にて遠心分離した。血漿を、取り出し、分析まで - 7 0 に保存した。

40

【 0 0 7 7 】

血漿サンプルを、抽出し、そして実施例 1 に記載の通りトルテロジンの血漿レベルを測定した。

【 0 0 7 8 】

図 2 は、霧状にした 0 . 1、0 . 5 又は 1 . 0 m g / m l の溶液の吸入後の L - 酒石酸トルテロジンの血漿濃度を示す。0 . 1 m g / m l の濃度についての血漿レベルが検出限界以下にあった。明らかに、トルテロジンは、急速に血液循環中に吸収されている。

【 0 0 7 9 】

実施例 3 . トルテロジンの経口投与についての比較的な薬物動態学的研究

この実施例は、従来技術のトルテロジン錠剤を経口的に投与されたヒトにおける全体的

50

な分布を説明する。

【0080】

過活動膀胱の患者30人において、薬物動態学的効果を、2mgのL-酒石酸トルテロジンを含むフィルム・コーティング錠について測定した。トルテロジンと、その主要な5-ヒドロキシメチル代謝産物（以下、5-HMと呼ぶ）の血清濃度を計測した。

【0081】

血液サンプルを、投薬直前、並びに投薬後、0.5、1、2、3、6及び9時間に抜き取り、トルテロジンと、その5-HM代謝産物の遊離（非結合）血清濃度を、ガスクロマトグラフィー/質量分析によって計測した。非結合濃度を、ヒト血清によるタンパク質結合研究から得られるように（Nilvebrant, L., et al., Life Sciences, Vol. 60, 13/14の(1997)1129-1136）、トルテロジンについて3.7%、5-HMについて36%の非結合画分と仮定して計算した。

10

【0082】

図3は、2mgの錠剤の投与に関して、トルテロジン及び5-HMの非結合濃度の合計の、時間による変化を示す。

【0083】

従来技術の経口投与（実施例3、図3）と比較した場合、トルテロジンと、その活性な代謝産物の血中濃度パターンは、そのエアゾール投与（実施例1及び2、図1及び2）によって変わることが明らかである。エアゾール投与（図1、及び2）は、腹膜内注射（図1）によって見られるものにパターンが類似したトルテロジン血漿濃度の、数分以内の明瞭で、即時の上昇を引き起こす。対照的に、経口投与（図3）は、血液循環中へのトルテロジンのより緩慢な摂取をもたらし、ここで最大血中濃度は、1時間の間に達成され、付随物が血液循環中でのトルテロジンの存在を長びかせた。

20

【図面の簡単な説明】

【0084】

【図1】マウスにおける全身的投与及び局所的投与（エアゾール）による、時間（時間）ごとのトルテロジン血漿濃度（ng/ml）を示す図表である。

【図2】マウスにおける様々な量の局所的投与（エアゾール）による、時間（時間）ごとのトルテロジン血漿濃度（ng/ml）を示す図表である。

【図3】患者における2mgの錠剤を介した経口的にトルテロジンの投与による、9時間までの時間（時間）ごとのトルテロジン及びその活性な代謝産物の血清濃度（nmol/l）の変化を示す図表である。

30

【 図 1 】

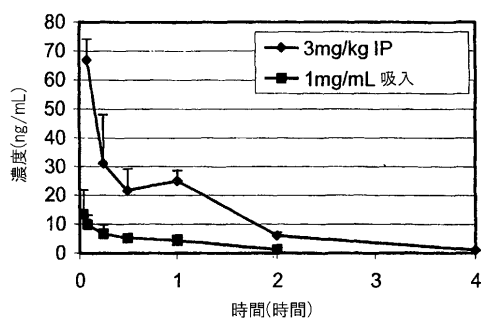


FIGURE 1

【 図 2 】

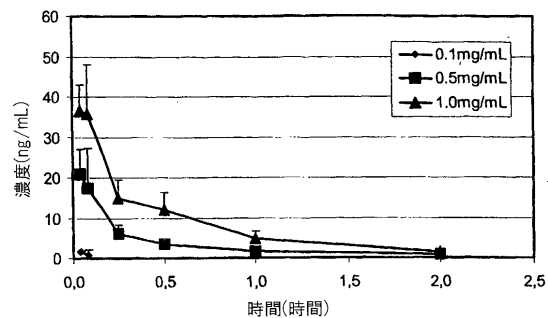


FIGURE 2

【 図 3 】

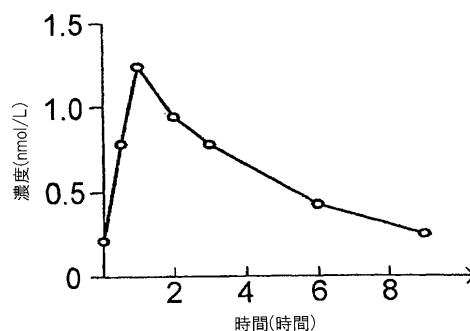


FIGURE 3

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成16年8月2日 (2004.8.2)

【 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 】

ヒトを含む哺乳動物における泌尿器障害を治療するための医薬組成物であって、吸入可能又は吹送可能な製剤の形態であり、かつ、吸入又は吹送に許容される担体又はそのための希釈剤と共に、治療有効量の抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグを含む前記医薬組成物。

【 請求項 2 】

前記障害が、不安定膀胱又は過活動膀胱である、請求項 1 に記載の組成物。

【 請求項 3 】

前記障害が尿失禁である、請求項 1 に記載の組成物。

【 請求項 4 】

エアゾール製剤である、請求項 1 に記載の組成物。

【 請求項 5 】

散剤である、請求項 1 に記載の組成物。

【 請求項 6 】

前記抗ムスカリン剤、又はその溶媒和物若しくはプロドラッグが、3,3-ジフェニルプロピルアミン、及びアリールシクロアルカン・カルボン酸エステル、並びに吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の組

成物。

【請求項 7】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン、ヒドロキシトルテロジン、及び 2 - (ジイソプロピルアミノ)エチル - 1 - フェニルシクロペンタン・カルボキシラート、並びに吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン、及び吸入又は吹送に許容されるその塩から成る群から選ばれる、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記抗ムスカリン剤が、トルテロジン及び L - 酒石酸トルテロジンから成る群から選ばれる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記抗ムスカリン剤が、約 0 . 0 5 m g ~ 約 1 2 m g の量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記抗ムスカリン剤が、約 0 . 1 m g ~ 約 6 m g の量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記抗ムスカリン剤が、約 0 . 2 m g ~ 約 5 m g の量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int Application No PCT/US 02/35335												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/00 A61K31/137 A61K31/216 A61K9/12 A61P13/00 A61P13/10														
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, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>E</td> <td>WO 03 002059 A (BRIDGE PHARMA INC) 9 January 2003 (2003-01-09) abstract page 5, last paragraph; claims 1-15 -----</td> <td>1-6, 10-18, 22-30</td> </tr> <tr> <td>P,X</td> <td>WO 02 17907 A (SHERRATT AMANDA J ;THERAMAX INC (US); HOUDI ABDULGHANI A (US)) 7 March 2002 (2002-03-07) the whole document -----</td> <td>1-5, 10-17, 22-29</td> </tr> <tr> <td>P,X</td> <td>WO 02 34245 A (SUNDQUIST STAFFAN ;PHARMACIA AB (SE); GILLBERG PER GORAN (SE); UPJ) 2 May 2002 (2002-05-02) the whole document ----- -/--</td> <td>13-24</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	E	WO 03 002059 A (BRIDGE PHARMA INC) 9 January 2003 (2003-01-09) abstract page 5, last paragraph; claims 1-15 -----	1-6, 10-18, 22-30	P,X	WO 02 17907 A (SHERRATT AMANDA J ;THERAMAX INC (US); HOUDI ABDULGHANI A (US)) 7 March 2002 (2002-03-07) the whole document -----	1-5, 10-17, 22-29	P,X	WO 02 34245 A (SUNDQUIST STAFFAN ;PHARMACIA AB (SE); GILLBERG PER GORAN (SE); UPJ) 2 May 2002 (2002-05-02) the whole document ----- -/--	13-24
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
E	WO 03 002059 A (BRIDGE PHARMA INC) 9 January 2003 (2003-01-09) abstract page 5, last paragraph; claims 1-15 -----	1-6, 10-18, 22-30												
P,X	WO 02 17907 A (SHERRATT AMANDA J ;THERAMAX INC (US); HOUDI ABDULGHANI A (US)) 7 March 2002 (2002-03-07) the whole document -----	1-5, 10-17, 22-29												
P,X	WO 02 34245 A (SUNDQUIST STAFFAN ;PHARMACIA AB (SE); GILLBERG PER GORAN (SE); UPJ) 2 May 2002 (2002-05-02) the whole document ----- -/--	13-24												
<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. "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 3 July 2003		Date of mailing of the international search report 4. 11. 2003												
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 Hoff, P.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int I Application No
 PCT/US 02/35335

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 03067 A (ABERG GUNNAR) 29 January 1998 (1998-01-29) abstract page 4, paragraph 2; claims 1,2,4,6; examples	1-33
X	WO 94 11337 A (KABI PHARMACIA AB ;JOHANSSON ROLF ARNE (SE); MOSES PINCHAS (SE); N) 26 May 1994 (1994-05-26) cited in the application abstract page 6, line 36 - page 7, line 3 page 7, line 24 - line 28; claims; examples	1-33
X	WO 96 23492 A (SEPRACOR INC) 8 August 1996 (1996-08-08) abstract; claims 1-3,7,8; examples	1-5, 10-17, 22-29
X	US 5 736 577 A (MCCULLOUGH JOHN R ET AL) 7 April 1998 (1998-04-07) abstract column 2, line 55 - line 59 column 3, line 48 - line 52; claims 1,4; examples	1-5, 10-17, 22-29
X	"MARTINDALE, The complete drug reference" 2000, PHARMACEUTICAL PRESS, XP002246330 page 453 - page 454 page 754 - page 755 page 757	13-17, 22-24
A	EP 0 325 571 A (KABIVITRUM AB) 26 July 1989 (1989-07-26) cited in the application abstract page 6, line 59 - line 63; claims; example 22	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

.....ational application No.
PCT/US 02/35335

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 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 claims 1-12 are 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 compound/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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

see additional sheet

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.:
1-7, 10-19, 22-31 (all partially), 8, 9, 20, 21, 32, 33

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US 02/35335

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: -

Present claims 1-5,10-17,22-29 relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "antimuscarinic agent".

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to its pharmacological profile. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

Furthermore, present claims 1-6,13-18,25-30 relate to an extremely large number of possible compounds (in terms of 3,3-diphenylpropylamines, arylcycloalkane carboxylic esters, prodrug). Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. Again, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search for the first invention has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds tolterodine and hydroxytolterodine, with due regard to the general idea underlying the present invention.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5).

International Application No. PCT/US 02/35335

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

International Application No. PCT/US 02/35335

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims:

1-7(partially), 8, 9, 10-19(partially), 20,
21, 22-31(partially), 32, 33

Use of the antimuscarinic agents tolterodine and
hydroxytolterodine for treating urinary disorders by
inhalation or insufflation and composition thereof

2. claims: 1-7(partially), 10-19(partially), 22-31(partially)

Use of the antimuscarinic agent
2-(diisopropylamino)ethyl-1-phenylcyclopentanecarboxylate
for treating urinary disorders by inhalation or insufflation
and composition thereof

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
PCT/US 02/35335

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03002059 A	09-01-2003	US 2003027856 A1 WO 03002059 A2	06-02-2003 09-01-2003
WO 0217907 A	07-03-2002	US 2002161044 A1 AU 8839501 A EP 1333825 A1 WO 0217907 A1 US 2003191183 A1	31-10-2002 13-03-2002 13-08-2003 07-03-2002 09-10-2003
WO 0234245 A	02-05-2002	AU 1296202 A CA 2422901 A1 EP 1330241 A2 WO 0234245 A2 US 2002161054 A1	06-05-2002 02-05-2002 30-07-2003 02-05-2002 31-10-2002
WO 9803067 A	29-01-1998	AU 728395 B2 AU 3725997 A CA 2259012 A1 EP 0924983 A1 JP 2000515525 T WO 9803067 A1 US 6310103 B1	11-01-2001 10-02-1998 29-01-1998 30-06-1999 21-11-2000 29-01-1998 30-10-2001
WO 9411337 A	26-05-1994	AT 164828 T AU 672458 B2 AU 5438094 A CA 2148827 A1 DE 69317898 D1 DE 69317898 T2 DK 667852 T3 EP 0667852 A1 ES 2117155 T3 FI 952179 A HK 1006349 A1 HU 72742 A2 JP 3343256 B2 JP 8503208 T NO 951775 A WO 9411337 A1 US 5559269 A US 5686464 A	15-04-1998 03-10-1996 08-06-1994 26-05-1994 14-05-1998 15-10-1998 11-01-1999 23-08-1995 01-08-1998 05-05-1995 19-02-1999 28-05-1996 11-11-2002 09-04-1996 05-05-1995 26-05-1994 24-09-1996 11-11-1997
WO 9623492 A	08-08-1996	US 5532278 A US 5677346 A AT 196252 T AU 706741 B2 AU 4966496 A BR 9607001 A CA 2211400 A1 CZ 9702421 A3 DE 69610290 D1 DE 69610290 T2 DK 806948 T3 EP 0806948 A1 ES 2150663 T3 FI 973163 A GR 3034974 T3 HU 9800794 A2	02-07-1996 14-10-1997 15-09-2000 24-06-1999 21-08-1996 28-10-1997 08-08-1996 17-12-1997 19-10-2000 29-03-2001 18-12-2000 19-11-1997 01-12-2000 30-09-1997 28-02-2001 28-07-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/US 02/35335

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9623492	A	JP 11511730 T	12-10-1999	
		NO 973516 A	07-08-1997	
		NZ 303372 A	28-01-1999	
		PL 321498 A1	08-12-1997	
		PT 806948 T	28-02-2001	
		RU 2181589 C2	27-04-2002	
		SK 103597 A3	10-03-1999	
		WO 9623492 A1	08-08-1996	
US 5736577 A	07-04-1998			
US 5736577	A	07-04-1998	US 5532278 A	02-07-1996
			AU 732568 B2	26-04-2001
			AU 3513797 A	21-01-1998
			BR 9710031 A	10-08-1999
			CA 2257121 A1	08-01-1998
			CZ 9804283 A3	16-06-1999
			EP 0914113 A1	12-05-1999
			HU 9903839 A2	28-03-2000
			JP 2000513724 T	17-10-2000
			KR 2000022194 A	25-04-2000
			NO 985896 A	16-12-1998
			NZ 333282 A	23-06-2000
			PL 330752 A1	24-05-1999
			RU 2195276 C2	27-12-2002
			SK 178698 A3	10-09-1999
			WO 9800126 A1	08-01-1998
			AT 196252 T	15-09-2000
			AU 706741 B2	24-06-1999
			AU 4966496 A	21-08-1996
			BR 9607001 A	28-10-1997
			CA 2211400 A1	08-08-1996
			CZ 9702421 A3	17-12-1997
			DE 69610290 D1	19-10-2000
			DE 69610290 T2	29-03-2001
			DK 806948 T3	18-12-2000
			EP 0806948 A1	19-11-1997
			ES 2150663 T3	01-12-2000
			FI 973163 A	30-09-1997
			GR 3034974 T3	28-02-2001
			HU 9800794 A2	28-07-1998
			JP 11511730 T	12-10-1999
			NO 973516 A	07-08-1997
			NZ 303372 A	28-01-1999
			PL 321498 A1	08-12-1997
			PT 806948 T	28-02-2001
			RU 2181589 C2	27-04-2002
			SK 103597 A3	10-03-1999
			WO 9623492 A1	08-08-1996
			US 5677346 A	14-10-1997
EP 0325571	A	26-07-1989	AT 65990 T	15-08-1991
			AU 635493 B2	25-03-1993
			AU 2932989 A	11-08-1989
			CA 1340223 C	15-12-1998
			DE 68900180 D1	12-09-1991
			DK 172590 A	19-07-1990
			EP 0325571 A1	26-07-1989
			EP 0354234 A1	14-02-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/US 02/35335

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
EP 0325571 A		ES 2029384 T3	01-08-1992
		FI 109900 B1	31-10-2002
		GR 3002854 T3	25-01-1993
		HK 64494 A	15-07-1994
		HU 58040 A2	28-01-1992
		HU 9400053 A3	30-01-1995
		JP 2664503 B2	15-10-1997
		JP 3503163 T	18-07-1991
		LU 90259 A9	16-09-1998
		NO 903085 A ,B,	11-07-1990
		WO 8906644 A1	27-07-1989
		US 5382600 A	17-01-1995

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 P 43/00 1 2 3	

(81)指定国 AP(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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,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,N O,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 カマラタ,スー ケー.

イギリス国,ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ,サンドウィッチ,ラムズゲート ロード,
ヨーロピアン パテント デパートメント,ファイザー リミティド

(72)発明者 コルバサ,カレン パトリス

アメリカ合衆国,ミシガン 4 8 1 0 5,アン アーバー,プリマス ロード 2 8 0 0,アン
アーバー ラボラトリーズ,ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 パランドラ,ジョー

アメリカ合衆国,ミシガン 4 8 1 0 5,アン アーバー,プリマス ロード 2 8 0 0,アン
アーバー ラボラトリーズ,ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 リチャーズ,イバン

イギリス国,ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ,サンドウィッチ,ラムズゲート ロード,
ヨーロピアン パテント デパートメント,ファイザー リミティド

(72)発明者 ワーコル,マーク ピー.

アメリカ合衆国,ミシガン 4 8 1 0 5,アン アーバー,プリマス ロード 2 8 0 0,アン
アーバー ラボラトリーズ,ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

F ターム(参考) 4C076 AA24 AA93 BB22 CC01 CC17 DD23 FF33 FF68

4C206 AA01 AA02 FA08 KA01 MA01 MA04 MA33 MA77 NA04 NA11

NA13 NA15 ZA28 ZA81