

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6768520号  
(P6768520)

(45) 発行日 令和2年10月14日(2020.10.14)

(24) 登録日 令和2年9月25日(2020.9.25)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 11 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2016-567545 (P2016-567545)	(73) 特許権者	516336091
(86) (22) 出願日	平成26年5月9日(2014.5.9)		テクニメデ ソシエダーデ テクニコーム
(65) 公表番号	特表2017-518979 (P2017-518979A)		ディシナル エス. アー.
(43) 公表日	平成29年7月13日(2017.7.13)		ポルトガル国, シントラ ビー-2710
(86) 国際出願番号	PCT/PT2014/000029		-089, アブルニエイラ, ルア タパダ
(87) 国際公開番号	W02015/171005		グランデ, ナンバー2
(87) 国際公開日	平成27年11月12日(2015.11.12)	(74) 代理人	100079108
審査請求日	平成29年2月24日(2017.2.24)		弁理士 稲葉 良幸
審判番号	不服2019-9970 (P2019-9970/J1)	(74) 代理人	100109346
審判請求日	令和1年7月29日(2019.7.29)		弁理士 大貫 敏史
		(74) 代理人	100117189
			弁理士 江口 昭彦
		(74) 代理人	100134120
			弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療用の (S) -ピルリンドールおよびその薬学的に許容可能な塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(S) -ピルリンドールエナンチオマーまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、神経因性疼痛の治療処置または予防での使用のための医薬組成物。

【請求項 2】

前記(S) -ピルリンドールがエナンチオマー的に純粋であることを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

少なくとも 1 種の追加の鎮痛剤との組合せ療法での、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記組合せ療法が、活性剤の逐次投与または同時投与から選択される固定用量組合せ療法または個別組合せ療法を含む、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

神経因性疼痛の治療で少なくとも 1 種の追加の鎮痛剤の作用を増強するための、請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記(S) -ピルリンドールが(S) -ピルリンドール(R) -マンデル酸塩の形態をとる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記(S) - ピルリンドールが(S) - ピルリンドールメシル酸塩の形態をとる、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記(S) - ピルリンドールが(S) - ピルリンドールクエン酸塩の形態をとる、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記少なくとも1種の追加の鎮痛剤が、例えばカルバマゼピン、オクスカルバゼピン、エスリカルバゼピン、フェニトイン、およびバルプロ酸のナトリウムチャンネルの阻害剤；例えばプレガバリンのカルシウムチャンネルのアンタゴニスト；イオンチャンネル型および代謝調節型グルタミン酸レセプターのアンタゴニスト；例えばガバペンチンの - アミノ酪酸活性のエンハンサー；またはμ、 $\kappa$ 、および  $\delta$  オピオイドレセプターのアゴニスト、部分アゴニスト/アンタゴニスト、もしくはアンタゴニストからなる群から選択されるニューロン過興奮性を減少させる化合物であることを特徴とする、請求項3～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項10】

前記少なくとも1種の追加の鎮痛剤が、パラセタモール、グルコサミン、およびジアセレインからなる群から選択される化合物、または、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク、ナブメトン、ニメスリド、エトドラク、ピロキシカム、クロニキシン酸リシン、ジフルニサル、アセメタシン、グルカメタシン、インドメタシン、プログルメタシン、オキサメタシン、スリンダク、アセクロフェナク、フェンチアザク、ケトロラク、ゾメピラク、メロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカン (lornoxican)、フェノプロフェン、フェンブフェノ (fenbufeno)、フルルピプロフェン、ベノキサプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、デキスケトプロフェン、ピルプロフェン、インドプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、チアプロフェン、デキシブプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ニフルム酸、エトフェナメート、アザプロパゾン、オルゴテイン、フェブラゾン、モルニフルメート、テニダップ、グリコサミノグリカン、ポリスルフェート、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、およびエトリコキシブからなる群より選択される非ステロイド系抗炎症薬剤であることを特徴とする、請求項3～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項11】

薬学的に許容可能な担体、媒体、または賦形剤と共に用いられる請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、疼痛の治療処置および予防での使用のための(S) - ピルリンドールエナンチオマーまたはその薬学的に許容可能な塩さらにはそれを含む組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

先行技術の背景

疼痛病態の治療は、医療において何よりも重要であることから、その治療および予防のためのさらなる療法が世界的に必要とされている。

40

【0003】

疼痛は、患者が診察を受ける最も一般的な症状である。厳密な定義は存在しないが、それは実際の組織損傷もしくは潜在的な組織損傷に伴うまたはかかる損傷を表す言葉で記述される不快な感覚的および情動的な体験として定義可能である(国際疼痛学会(International Association for the Study of Pain)、IASP)。

【0004】

疼痛は、複雑な病理発生を呈する非常に重要な症状である。その存在は、医療において

50

多数の症候群および疾患で記載されている。重度の形態では、疼痛は、さまざまな性質の能力欠陥、日常活動遂行の困難、気分、職能、および社会的関係の障害をもたらす。

【 0 0 0 5 】

さらに、疼痛の解釈は、個人によって異なるうえに、各個人内でも物理的、生物学的、社会文化的、および情動的な条件に依存して人生の時期によって異なる。

【 0 0 0 6 】

トポグラフィー分布の点で、末梢性疼痛、中枢性疼痛、および心因性疼痛の3つのタイプの疼痛を識別可能である。

【 0 0 0 7 】

末梢性疼痛は、神経インパルスを伝達しながら痛覚を引き起こす末梢神経線維での器質性障害の結果である。末梢性疼痛は、表在性末梢性疼痛と深部末梢性疼痛とにさらに分類される。前者は、急性かつ穿通性であり、発生点に位置する。深部末梢性疼痛は、体性または内臓性として分類しうる。体性深部末梢性疼痛は、局在可能であるか（疼痛は疼痛刺激の発生点に位置する）または発散可能である（疼痛は拡散して疼痛刺激の発生点から離れる）。最後に、深部内臓性末梢性疼痛は、限定困難なトポグラフィーを有する。

10

【 0 0 0 8 】

中枢性疼痛は、脊髄、延髄、視床、大脳皮質などの中枢神経中心部の神経学的傷害により生じる自発性疼痛である。

【 0 0 0 9 】

心因性疼痛は、器質性基質を有していない痛覚として定義される。それは、精神的なものに限られた任意の疼痛であり、具体的な解剖学的位置が得られる。

20

【 0 0 1 0 】

病態生理学的観点から、疼痛は侵害受容性または神経因性でありうる。

【 0 0 1 1 】

侵害受容性疼痛は、侵害レセプターの活性化に起因して非神経組織の実際の損傷および危惧される損傷から生じる疼痛として定義可能である。侵害受容性疼痛は、体性または内臓性として分類可能である。体性疼痛は、骨、関節、筋肉、皮膚などの体細胞組織での侵害レセプターの活性化に起因する。内臓性疼痛では、さまざまな病理学的機序（たとえば、機械的傷害、炎症、放射線、毒性剤）により内臓侵害レセプターが活性化される。内臓性および体性の侵害受容性疼痛は両方とも、急性または慢性でありうる。内臓性疼痛は、特徴付けがより困難であり、通常の疼痛治療に対する感受性がより低い。いくつかの疼痛症候群（たとえば癌性疼痛）は、内臓性および体性の侵害受容性疼痛の両方の要素を含む。

30

【 0 0 1 2 】

神経因性疼痛は、体性感覚系（すなわち、末梢神経、後根神経節もしくは後根、または中枢神経系）に影響を及ぼす病変または疾患の直接の結果として生じる疼痛として定義可能である。

【 0 0 1 3 】

神経組織の損傷または機能不全を引き起こすことが知られる病理学的プロセスはほとんどいずれも、神経因性疼痛の潜在的原因とみなしうる。すなわち、ウイルス性、細菌性、無菌性の炎症、新生物や他の構造的病変に起因する圧力、変性、虚血、自己免疫、毒性、外傷、内分泌/代謝の機序はすべて、神経因性疼痛の発生に関与している。

40

【 0 0 1 4 】

しかしながら、最も一般的に研究された神経因性疼痛病態は、糖尿病性神経因性疼痛（糖尿病性NP）、帯状疱疹後神経痛（PHN）、三叉神経痛、および中枢神経因性疼痛（脊髄傷害（SCI）、中枢性脳卒中後疼痛（CPS P）、および多発性硬化症関連疼痛）を含む。

【 0 0 1 5 】

他の神経因性疼痛病態は、HIV感染関連ニューロパチー（HIVニューロパチー）、外傷後または手術後神経因性疼痛、慢性神経根症、癌関連神経因性疼痛、幻痛、および多

50

病因性神経因性疼痛を含む。

【0016】

ニューロパチーは、神経に影響を及ぼす機能障害または病理学的変化である。それは、単一の神経幹を含む場合は単ニューロパチー、いくつかの神経幹を逐次的に含む場合は多発性単ニューロパチー、いくつかの神経幹を瀰漫的かつ両側に含む場合は多発性ニューロパチーと呼ばれる。

【0017】

末梢性ニューロパチーは、感覚性、運動性、または自律神経性でありうる。最も頻度の高い運動性症状は、筋痙攣、クローヌス、線維束性攣縮、筋萎縮、および筋力または手の器用さの低下である。

【0018】

陰性感覚性症状は、痛覚鈍麻および感覚鈍麻を含む。一方、陽性感覚性症状は、チクチク感、ヒリヒリ感、または耳鳴感のほかに、感覚異常、感覚不全、ヒペルパチー、痛覚過敏、およびアロディニアを含む。ニューロパチーの例は、歩行により悪化する足および指先での灼熱感または針刺し感、アロディニア、足感覚鈍麻、ならびにアキレス反射消失により特徴付けられる末梢性多発性ニューロパチー、上唇および鼻で数秒間継続し、咀嚼または歯磨きにより悪化し、かつ神経学的検査で変化を伴わないショック様の重度の急性疼痛により特徴付けられる三叉神経痛、母指外転で筋力低下を示しかつファーレンテストが陽性であり夜に悪化する、急性疼痛、ヒリヒリ感、さらには第1指、第2指、および第3指ならびに手掌表面での感受性低下により特徴付けられる手根管症候群、大腿部脇の灼熱感およびチクチク感ならびに皮膚過敏性限局領域の存在により特徴付けられる外側大腿皮神経の単ニューロパチー、皮膚治癒後に改善されない小水疱出現後に胸部領域上にパナー状分布を有する灼熱痛、高色素皮膚斑点、およびアロディニアにより特徴付けられる帯状疱疹後神経痛を含む。

【0019】

個人および社会の福祉に及ぼす疼痛の影響は、最近何十年間にもわたり増加している。

【0020】

これに関連して、神経因性疼痛は、管理が最も困難な疼痛症候群の1つであると広く認識されており、多くの場合、アウトカムは不満足である。神経因性疼痛は、欧州の一般集団の7～8%程度が罹患していると推定される（神経因性疼痛の薬理的治療に関する欧州神経学会（European Federation of Neurological Societies）ガイドライン、2010年）。

【0021】

神経因性疼痛の管理は複雑な努力行為であり、患者も医師も同様に苛立ちを感じる人が多い。根底にある生理病理学的プロセスの変化を目的としない作用機序を有するかまたは治療用量以下で投与される薬剤は、疼痛およびより強い理由で神経因性疼痛の治療に使用されることが多い。

【0022】

これは、薬剤の作用機序の理解が比較的不完全であることおよび現在利用可能な鎮痛剤の有効性が限られていることが原因である。治療方法は医師によってかなり異なり、しかも不応性慢性疼痛症候群は学際的方法およびより強力な薬剤療法を必要とする。

【0023】

鎮痛医薬の使用は段階的方法に従う。第1の工程は軽度の疼痛に対応し、非オピオイド鎮痛薬剤（抗炎症薬剤およびパラセタモール）を用いて治療すべきであり、第2のものは弱オピオイドが必要とされる中等度の疼痛であり、第3の工程では重度の疼痛に対して強オピオイドが必要とされる。疼痛の強さに依存して、対応するレベルで適切な用量を用いて療法を開始すべきである。疼痛が持続するかまたは悪化する場合、薬剤用量を最適化すべきである。

【0024】

鎮痛薬剤は、非オピオイド鎮痛薬剤およびオピオイド鎮痛薬剤の2つのグループに大別

10

20

30

40

50

可能である。

【 0 0 2 5 】

非オピオイド鎮痛薬剤は、パラセタモールおよび非ステロイド系抗炎症薬剤（NSAID）を含む。パラセタモールは、中枢作用が想定されるが作用機序がよく分かっていない。高用量投与は短期または長期のいずれでも、スルフヒドリル基の枯渇を伴って肝毒性のリスクを引き起こす。

【 0 0 2 6 】

非ステロイド系抗炎症薬剤は、シクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害して炎症プロセスおよび疼痛に関与するプロスタグランジン（PG）の合成を阻害することにより作用する。それらは、アセチルサリチル酸（AAS）、イブプロフェン、もしくはジクロフェナクとして非選択的にCOX<sub>1</sub>およびCOX<sub>2</sub>を阻害しうるか、またはセレコキシブ、ロフェコキシブ、もしくはエトリコキシブとして選択的にCOX<sub>2</sub>のみを阻害しうる。非ステロイド系抗炎症薬剤は、胃腸反応（悪心、心窩部痛、潰瘍化、出血）、腎臓反応（急性腎不全、間質性腎炎）、血液学的反応（血小板抗凝集、出血）、または過敏反応をはじめとするいくつかの副作用を呈する。これらの副作用は、非選択的NSAIDの場合が最も有名である。COX<sub>2</sub>阻害剤の場合の主な副作用は、プロスタサイクリンを阻害することによる心血管リスクの増加である。非ステロイド系抗炎症薬剤治療は、胃腸有害反応のリスクの増加を伴う。

10

【 0 0 2 7 】

いわゆる弱オピオイド薬剤は、トラマドール、ヒドロコドン、およびデキストロプロボキシフェンのような薬剤を含む。これらの薬剤は、高用量で有害反応の出現率が増加するため最大薬量を有する。トラマドールは、オピオイドμレセプターに結合してニューロンへのセロトニン再取込みを阻害することにより作用するコデインの合成誘導体である。トラマドールは、肝臓で代謝されて腎排出を受けるので腎不全の患者では用量の減少または長い投与間隔を必要としうる。

20

【 0 0 2 8 】

ヒドロコドンはコデインの合成誘導体であり、デキストロプロボキシフェンはメタドンに類似した構造を呈する。軽度～中等度の疼痛の患者は、NSAIDまたはパラセタモールを併用して弱オピオイドで治療すべきである。治療用量で疼痛を抑制できない場合、このグループでは他の薬剤への切替えを考慮すべきではなく、より強いオピオイドを使用すべきである。

30

【 0 0 2 9 】

オピオイドは、レセプターμ、κ、およびδに結合することにより作用し、その固有活性に従ってアゴニスト（モルフィン、フェentanil、メタドン、オキシコドン、ヒドロモルフォン、およびペチジン）、部分アゴニスト/アンタゴニスト（ブプレノルフィン）、およびアゴニスト/アンタゴニスト（ペンタゾシン）に分類しうる。純アゴニストは、μレセプターおよび他のレセプターに対して効果を発揮する薬剤である。部分アゴニスト/アンタゴニストは、あるレセプターに対して部分アゴニスト作用および少なくとも1種のレセプターに対してアンタゴニスト作用を発揮し、アゴニスト/アンタゴニストは、あるレセプターに対して純アゴニスト作用および少なくとも1種のレセプターに対してアンタゴニスト作用を発揮する。

40

【 0 0 3 0 】

オピオイドは、予測可能な望ましくない副作用を誘発し、この副作用は、最小限に抑えなければ用量漸増および患者の治療コンプライアンスを妨害する可能性がある。副作用は、呼吸抑制、悪心・嘔吐、便秘、尿閉、多幸感、鎮静、縮瞳、鎮咳作用、低血圧、徐脈、認知変化（幻覚、妄想観念）、痛覚過敏、ミオクローヌス、消化不良、掻痒、耐性、および依存性を含む。

【 0 0 3 1 】

モルфинは、経口経路または非経口経路（皮下および静脈内）により投与可能である。静脈内投与は特別なケアを必要とし、その使用は入院環境に限定される。皮下投与に供

50

する場合、注入ポンプが使用される。

【0032】

三環系抗鬱剤（アミトリプチリン、ノルトリプチリン、およびデシプラミン）は、鎮痛薬剤と組み合わせて、とくにオピオイドと組み合わせて、主に神経因性疼痛の治療に使用される。それらは抗コリン作用があるため、有害反応は、便秘、口腔乾燥、尿閉、および頻脈を含む。

【0033】

抗痙攣剤（カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェニトイン、ナトリウムバルプロエート、クロナゼパム、ラモトリジン、ガバペンチン、プレガバリン）もまた、疼痛とくに神経因性疼痛の治療に使用される。カルバマゼピンおよびフェニトインは、肝毒性、白血球減少、および血小板減少を引き起こしうるので、血清中濃度のモニタリングを必要とする。

10

【0034】

コルチコステロイド（そのうちデキサメタゾンが疼痛の治療に最も頻繁に使用される）は、胃腸障害、糖尿病、神経精神障害、および近位筋症の発症を伴う。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0035】

したがって、当該技術の現状では、疾患の症状としてだけでなく疾患自体としても疼痛を治療するための新しい治療方法を見いだすことが依然として必要である。

20

【0036】

本発明が解決する課題は、単独でまたは他の鎮痛剤との組合せで望ましい鎮痛活性を維持しつつ副作用が低減された有効な疼痛治療を提供する疼痛の治療に有効な新しい代替作用剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0037】

発明の簡単な説明

本発明は、光学活性化合物（S）-ピルリンドールエナンチオマーが疼痛の治療および予防に役立つ有利な鎮痛活性を示すという知見に基づく。

【0038】

本発明の発明者らは、驚くべきことに、光学活性（S）-ピルリンドールエナンチオマーが疼痛の動物モデルで鎮痛活性を示し、この鎮痛活性がひいては疼痛とくに神経因性疼痛の治療および予防で（S）-ピルリンドールエナンチオマーの予想外の活性を説明することを見いだした。

30

【0039】

さらに、（S）-ピルリンドールエナンチオマーの鎮痛作用は、（R）-ピルリンドールエナンチオマーおよび（rac）-ピルリンドールと比較して予想外に高いことが示される。

【0040】

（S）-ピルリンドールは、唯一の活性成分として単独でまたは追加の鎮痛剤との組合せ療法で使用した場合に疼痛とくに神経因性疼痛の治療および予防に有効な作用剤であることが示される。その際、（S）-ピルリンドールは、こうした追加の鎮痛剤の作用を増強することも証明された。

40

【0041】

したがって、本発明の対象は、疼痛を治療するための、鎮痛剤としての（S）-ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩の提供である。

【0042】

また、本発明のさらなる対象は、疼痛を治療するための、（S）-ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩の単独でのまたは少なくとも1種の追加の鎮痛剤との組合せ療法の一部としての提供である。

50

## 【0043】

また、本発明のそのほかの対象は、疼痛を治療するための、許容可能な担体、媒体、および/または好適な賦形剤と共に(S)-ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の提供である。

## 【0044】

また、本発明のさらなる対象は、疼痛を治療するための、少なくとも1種の追加の鎮痛剤との組合せでかつ許容可能な担体、媒体、および/または好適な賦形剤と共に(S)-ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の提供である。この場合、(S)-ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩および他の鎮痛剤は両方とも、たとえば同時投与または逐次投与のために固定用量または個別用量で投与するように製剤化される。

10

## 【0045】

また、本発明のそのほかのさらなる対象は、疼痛の治療で追加の鎮痛剤の作用を増強するために追加の鎮痛剤との組合せ療法に供される(S)-ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩である。

## 【0046】

本発明は、有効量の(S)-ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩を単独でまたは少なくとも1種の追加の鎮痛剤との組合せで被験者に投与することにより特徴付けられる、必要とされる被験者における疼痛の治療方法をさらに提供する。

## 【0047】

本発明は、有効量の(S)-ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩を追加の鎮痛剤との組合せで被験者に投与することにより特徴付けられる、追加の鎮痛剤の作用を増強することによる必要とされる被験者における疼痛の治療方法をさらに提供する。

20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0048】

【図1A】図1Aは、ナイーブ対照(陰性対照)、シャム対照、SNI+水(陽性対照)、SNI+(rac)-ピルリンドール20mg/kg、SNI+(S)-ピルリンドール20mg/kg、およびSNI+(R)-ピルリンドール20mg/kgのグループで治療2週目(TW2)に活発な引込め反応を引き起こす平均最小力(g)を例示している。

30

【図1B】図1Bは、ナイーブ対照(陰性対照)、シャム対照、SNI+水(陽性対照)、SNI+(rac)-ピルリンドール20mg/kg、SNI+(S)-ピルリンドール20mg/kg、およびSNI+(R)-ピルリンドール20mg/kgのグループで治療3週目(TW3)に活発な引込め反応を引き起こす平均最小力(g)を例示している。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0049】

発明の詳細な説明

本発明との関連では、次の用語は以下に記載の意味を有する。

## 【0050】

本発明で用いられる「疼痛」は、実際の損傷もしくは潜在的な損傷に伴うまたはかかる損傷を表す言葉で記述される任意の不快感覚的および情動的な体験を包含する。それは、末梢性疼痛、中枢性疼痛、および心因性疼痛を含み、また、表在性末梢性疼痛、深部末梢性疼痛、体性深部末梢性疼痛、内臓性深部末梢性疼痛、脊髄、延髄、視床、大脳皮質などの中枢神経中心部の神経学的傷害により生じる疼痛、および器質性基質を有していない心因性疼痛を含む。

## 【0051】

さらに、「疼痛」は侵害受容性疼痛または神経因性疼痛を含む。侵害受容性疼痛は、侵害レセプターの活性化に起因して非神経組織の実際の損傷および危惧される損傷から生じる疼痛であり、体性または内臓性として分類される。体性疼痛は、体細胞組織(たとえば

50

、骨、関節、筋肉、または皮膚)での侵害レセプターの活性化に起因する。内臓性疼痛では、さまざまな病理学的機序(たとえば、機械的傷害、炎症、放射線、毒性剤)により内臓侵害レセプターが活性化される。内臓性または体性の侵害受容性疼痛は両方とも、急性または慢性でありうるとともに癌性疼痛を含みうる。

#### 【0052】

本発明に係る「神経因性疼痛」は、体性感覚系(すなわち、末梢神経、後根神経節もしくは後根、または中枢神経系)に影響を及ぼす病変または疾患の直接の結果として生じる疼痛として定義可能であり、以下を伴う疼痛を含む。

- ・神経に影響を及ぼす機能障害または病理学的変化であるニューロパチー、たとえば、単一の神経幹を含む場合は単ニューロパチー、いくつかの神経幹を逐次的に含む場合は多発性単ニューロパチー、いくつかの神経幹を瀰漫的かつ両側に含む場合は多発性ニューロパチー。

- ・感覚性、運動性、または自律神経性でありうる末梢性ニューロパチー。最も頻度の高い運動性症状は、筋痙攣、クローヌス、線維束性攣縮、筋萎縮、および筋力または器用さの低下を含む。

- ・陰性感覚性症状、たとえば、痛覚鈍麻および感覚鈍麻。

- ・陽性感覚性症状、たとえば、チクチク感、ヒリヒリ感、または耳鳴感のほかに、感覚異常、感覚不全、ヒペルパチー、痛覚過敏、およびアロディニア。

#### 【0053】

とくに、神経因性疼痛の例は、糖尿病性神経因性疼痛(糖尿病性NP)、帯状疱疹後神経痛(PHN)、三叉神経痛、および中枢神経因性疼痛(脊髄傷害(SCI)、中枢性脳卒中後疼痛(CPSP)、および多発性硬化症関連疼痛)、HIV感染関連ニューロパチー(HIVニューロパチー)、外傷後または手術後神経因性疼痛、慢性神経根症、癌関連神経因性疼痛、幻痛、および多病因性神経因性疼痛、歩行により悪化する足および指先での灼熱感または針刺し感、アロディニア、足感覚鈍麻、ならびにアキレス反射消失により特徴付けられる末梢性多発性ニューロパチー、自発性電撃痛、灼熱痛、およびショック様疼痛、さらには触覚性アロディニア、ピン刺し痛覚過敏、およびヒペルパチーを含む疼痛過敏性、上唇および鼻で数秒間継続し、咀嚼または歯磨きにより悪化し、かつ神経学的検査で変化を伴わないショック様疼痛により特徴付けられる、重度の急性疼痛、中毒性ニューロパチー、圧迫性ニューロパチー、および外傷により特徴付けられる三叉神経痛、母指外転で筋力低下を示しかつファーレンテストが陽性であり夜に悪化する、急性疼痛、ヒリヒリ感、さらには第1指、第2指、および第3指ならびに手掌表面での感受性低下により特徴付けられる手根管症候群、大腿部脇の灼熱感およびチクチク感ならびに皮膚過敏性限局領域の存在により特徴付けられる外側大腿皮神経の単ニューロパチー、皮膚治癒後に改善されない小水疱出現後に胸部領域上にパター状分布を有する灼熱痛および高色素皮膚斑点により特徴付けられる帯状疱疹後神経痛を含む。

#### 【0054】

「追加の鎮痛剤の作用の増強」という用語は、たとえば同時方式または逐次方式により固定用量または個別用量で(S)-ピルリンドールとオピオイドやオピエートをはじめとする少なくとも1種の追加の鎮痛剤とを共投与して後者の鎮痛作用を向上させることにより、より低用量の活性剤の投与ならびに有害反応、依存性、および耐性の出現リスクの低減を可能にすることを意味する。

#### 【0055】

本発明の目的では、キラルクロマトグラフィーにより計算されるエナンチオマー純度または比旋光度が97%以上である場合にエナンチオマー的に純粋であるとみなされる。

#### 【0056】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、適正な医薬評価の範囲内で過度の毒性、刺激性、アレルギー反応などを伴うことなくヒトおよび下等動物の組織および器官に接触させて使用するのに好適でありかつ妥当な便益/リスク比に合致する塩を意味する。薬学的に許容可能な塩は技術的に周知である。本発明に関連する好ましい塩のリストは、本説明に

10

20

30

40

50

挙げられている。

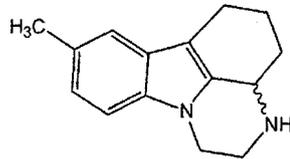
【0057】

本明細書で用いられる「薬学的に許容可能な担体、媒体、または賦形剤」という用語は、当業者にすでに公知の任意の種類 of 固体、半固体、または不活性流体の賦形剤、充填剤、カプセル化または製剤化補助材料を意味する。

【0058】

ピルリンドール、すなわち、2, 3, 3a, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 8 - メチル - 1H - ピラジノ [3, 2, 1 - j, k] カルバゾールは、次式：

【化1】



10

を有する四環式化合物である。

【0059】

ピルリンドールは、モノアミンオキシダーゼ A (MAO-A) の可逆阻害剤であり、これまでのところ鬱病の治療の医薬として有用である。

20

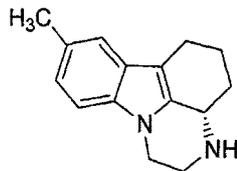
【0060】

ピルリンドールは不斉炭素原子を有するが、医療では現在までエナンチオマー (R) および (S) の両者の等量混合物に対応するラセミ体 (rac) - ピルリンドールのみが使用されている。

【0061】

(S) - ピルリンドールエナンチオマーは、次式：

【化2】



30

を有する。

【0062】

本発明の目的では、(S) - ピルリンドールエナンチオマーは、たとえば、"Automated determination of pirlindole enantiomers in plasma by on-line coupling of a pre-column packed with restricted access material to a chiral liquid chromatographic column" Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 27(2002) 447-455に P. Chiapらにより記載された方法に従って得られうる。

40

【0063】

この方法によれば、(S) - ピルリンドールは、R - フェネチルイソシアネートによるラセミピルリンドールの誘導体化、分取 LC による対応するジアステレオアイソマーの分離、加水分解、および再結晶化により合成しうる。

【0064】

本発明で提供される (S) - ピルリンドールはエナンチオマー的に純粋である。

【0065】

本発明は、光学活性 (S) - ピルリンドールエナンチオマーが疼痛の動物モデルで鎮痛活性を示し、この鎮痛活性がひいては疼痛とくに神経因性疼痛の治療処置および予防で

50

S) - ピルリンドールエナンチオマーの予想外の活性を説明するという知見に基づく。

【0066】

したがって、主題の発明は、疼痛、より具体的には神経因性疼痛、たとえば任意のタイプの末梢性ニューロパチーに伴う疼痛の予防および治療処置のための新しい代替作用剤として(S) - ピルリンドールエナンチオマーおよびその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0067】

本出願の発明者らは、(S) - ピルリンドールエナンチオマーまたはその薬学的に許容可能な塩が疼痛の治療処置および予防で唯一の活性成分として単独でまたは少なくとも1種の追加の鎮痛剤との組合せ療法の一部として使用しうることを見いだした。

10

【0068】

(S) - ピルリンドールエナンチオマーは、疼痛、より具体的には神経因性疼痛の予防および治療処置で改善された有効性を提供する。そのほかに、(S) - ピルリンドールは、他の鎮痛薬剤と比較してより安全なプロファイルを呈する。(S) - ピルリンドールは、オピオイドの副作用、特定的には関連する尿閉、悪心・嘔吐、呼吸作用(呼吸抑制)、および耐性を示さない。そのほかに、(S) - ピルリンドールの使用は、非ステロイド系抗炎症薬剤(NSAID)に関連する副作用、たとえば、腎傷害、胃腸出血、血小板阻害、高血圧、および鬱血性心不全を克服するであろう。高齢は、NSAID投与に伴う有害な胃腸イベントの主要なリスク因子である。NSAID起因性上部胃腸管出血で入院した患者の死亡率は約5~10%である。

20

【0069】

実際に、(S) - ピルリンドールエナンチオマーまたはその薬学的に許容可能な塩を追加の鎮痛剤との組合せ療法で使用した場合、こうした追加の鎮痛剤の鎮痛作用が増強されて望ましい治療効果を達成するのに必要な活性成分の用量が低減されるため、有害反応、依存性、およびこうした鎮痛薬剤に対する耐性の出現リスクが低減される。

【0070】

(S) - ピルリンドールエナンチオマーまたはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種の追加の鎮痛剤との共投与により、鎮痛剤の用量を非組合せ療法で摂取した用量の25~50%に低減可能である。

【0071】

(S) - ピルリンドールと追加の鎮痛剤との共投与またはそれらの組合せ療法での使用は、(S) - ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種(2、3、4種など)の追加の鎮痛剤との共投与を含み、この場合、活性成分の製剤は固定用量(単一製品)または個別用量の製品にあり、各活性成分は同時方式または逐次方式で投与するのに好適な形態で製剤化される。

30

【0072】

本発明は、組合せ療法のための前記製品を使用説明書と共に組合せパックで提供することを企図する。

【0073】

(S) - ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩との組合せ療法で本発明に従って使用することが企図される追加の鎮痛剤または薬剤は、次のリスト、すなわち、ニューロン過興奮性を減少させる化合物、たとえば、ナトリウムチャネルの阻害剤(カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、エスリカルバゼピン、フェニトイン、バルプロ酸)、カルシウムチャネルのアンタゴニスト(プレガバリン)、イオンチャネル型および代謝調節型グルタミン酸レセプターのアンタゴニスト、 $\alpha$ -アミノ酪酸活性のエンハンサー(ガバペンチン)、または $\mu$ 、 $\kappa$ 、および $\delta$ オピオイドレセプターのアゴニスト、部分アゴニスト/アンタゴニスト、およびアンタゴニストからの少なくとも1種の化合物または薬剤を含む。

40

【0074】

そのほかに、疼痛、より具体的には任意のタイプの末梢性ニューロパチーに伴う神経因

50

性疼痛を患っているかまたは将来的に疼痛を患うおそれのある患者は、(S) - ピルリンドールまたはその薬学的に許容可能な塩と、次のリスト、すなわち、ニューロン過興奮性の減少以外の任意の作用機序を有する化合物、たとえば、パラセタモール、非ステロイド系抗炎症薬剤（アセチルサリチル酸、ジクロフェナク、ナブメトン、ニメスリド、ナブメトン、エトドラク、ピロキシカム、クロニキシム酸リシン、ジフルニサル、アセメタシン、グルカメタシン、インドメタシン、プログルメタシン、オキサメタシン、スリンダク、アセクロフェナク、フェンチアザク、ケトロラク、ゾメピラク、メロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム (lornoxican)、フェノプロフェン、フェンブフェン (fenbufeno)、フルルピプロフェン、ベノキサプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、デキスケトプロフェン、ピルプロフェン、インドプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、チアプロフェン、デキシブプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ニフルム酸、エトフェナメート、アザプロバゾン、オルゴテイン、フェブラゾン、モルニフルメート、テニダップ、グリコサミノグリカン、ポリスルフェート、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、およびエトリコキシブ)、グルコサミン、またはジアセレインからの少なくとも1種の化合物または薬剤と、を固定または個別の組合せ療法で本発明に従って使用することが奏効しうる。

10

## 【0075】

本発明は、薬学的に有用な組成物を調製するための公知の方法に従って1種以上の薬学的に許容可能な担体との組合せで医薬組成物として製剤化される有効量の(S) - ピルリンドール化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供することを企図する。

20

## 【0076】

かかる製剤は、当業者に周知で容易に入手可能ないくつかの情報源に詳細に記載されている。たとえば、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, edited by Allen, Loyd V., Jr, 22nd editionには、主題の発明との関連で使用可能な製剤の製造が記載されている。

## 【0077】

本発明に係る医薬組成物は、経口的に、(液体もしくは固体の形態で)経直腸的に、非経口的に、槽内に、腔内に、腹腔内に、局所に(粉末剤、軟膏剤、もしくは滴剤の形態で)、頬腔内に、または経口もしくは経鼻スプレーの形態でヒトおよび他の哺乳動物に投与するために製剤化可能である。本明細書で用いられる「非経口的に」という用語は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下、関節内注射および注入を含む投与モードを意味する。

30

## 【0078】

非経口注射に供される医薬組成物は、滅菌されたまたは滅菌されていない薬学的に許容可能な水性または非水性の溶液剤、ディスパージョン剤、サスペンション剤、またはエマルジョン剤、および滅菌された注射用の溶液剤またはディスパージョン剤として再構成するための粉末剤を含む。

## 【0079】

必要とされる場合およびより有効な分布のために、本発明に係る化合物は、長期制御放出システムまたは指向性投与システム、たとえば、高分子マトリックス、リポソーム、およびマイクロスフェアに埋込み可能である。

40

## 【0080】

個人に投与される(S) - ピルリンドール化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与量は、所望の反応に依存するであろう。また、治療される被験者、その年齢、健康状態、体重、治療頻度などに依存しうる。たとえば、本発明により企図される投与量レベルは、経口投与では0.1 ~ 10 mg / kg、静脈内投与では0.01 ~ 10 mg / kgを含む。

## 【0081】

(S) - ピルリンドール分子は、塩基特性を有する第2級アミン基を有するため酸塩を

50

容易に形成する。この酸塩は、本発明との関連では薬学的に許容可能な酸塩でありうる。

【0082】

代表的な薬学的に許容可能な酸塩は、限定されるものではないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、フマル酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、およびマンデル酸塩を含む。

10

【0083】

本発明に係る(S)-ピルリンドール化合物との好ましい薬学的に許容可能な酸塩を形成するために使用可能な酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、およびメタンスルホン酸、クエン酸、マンデル酸、コハク酸、クエン酸などの有機酸を含む。

【0084】

好ましい薬学的に許容可能な塩は、(S)-ピルリンドール-(R)マンデル酸塩、(S)-ピルリンドールメシル酸塩、および(S)-ピルリンドールクエン酸塩である。

【0085】

以下の実施例は、本発明を例示することを意図したものであり、本発明の範囲を限定するものと理解すべきではない。

20

【実施例】

【0086】

実施例1：

S-ピルリンドール塩酸塩の錠剤

錠剤の製造は、直接圧縮により実施し、すべての成分の混合、シープ通過、および所要の相対大気湿度での好適な圧縮力によるプレス処理を含んでいた。

【0087】

【表1】

30

定性的および定量的組成(量は全組成物に対する重量%として与えられる)

(S)-ピルリンドール塩酸塩	25.00
コロイド二酸化ケイ素	1.50
ラクトース水和物	45.50
HPMC	2.00
セルロース微結晶	21.00
クロスカルメロースナトリウム	4.00
カルシウムステアレート	1.00

【0088】

40

S-ピルリンドール塩酸塩の錠剤

錠剤の製造は、好適な溶液を用いた活性成分の顆粒化、乾燥およびシープ通過、必要な賦形剤の添加、ならびに所要の相対大気湿度での好適な圧縮力によるプレス処理を含む、湿式顆粒化およびそれに続く圧縮により実施した。

【0089】

## 【表 2】

定性的および定量的組成 (量は全組成物に対する重量%として与えられる)

(S) - ピルリンドール塩酸塩	25.00
セルロース微結晶	15.00
ラクトース水和物	50.00
HPMC	4.00
クロスカルメロースナトリウム	5.00
カルシウムステアレート	1.00

## 【 0 0 9 0 】

10

実施例 2 :

この *in vivo* アッセイは、疼痛の治療での ( S ) - ピルリンドールエナンチオマーの有益な効果を示す。

## 【 0 0 9 1 】

この目的で、本発明者らは、技術的に実施が容易でありかつ生じる損傷度の変動が最小限に抑えられる部分的除神経モデルを開発した Decosterd および Woolf ( Pain , 2000 ) の設計による動物モデルを選択した。最も重要なことは、これが、傷害された一次感覚ニューロンおよび近接する無傷の感覚ニューロンの両方で変化の直接測定を可能にするモデルであることから、疼痛の病態生理へのそれらの相対的寄与を研究し

20

## 【 0 0 9 2 】

モデルの本質的な概念は、坐骨神経の 3 つの終末遠位枝のうち 1 つ ( 腓腹神経 ) をそのままにして 2 つ ( 脛骨神経および総腓骨神経 ) を軸索切断した場合に何が起こるかを見ることであり、したがって、このモデルは部分神経傷害 ( S N I ) モデルと呼ばれる。

## 【 0 0 9 3 】

部分神経傷害モデルは、臨床神経因性疼痛の多くの特徴をよく模倣する機械的感受性および熱的反応性の長期にわたる実質的变化を有してロバストであることが分かっている。

## 【 0 0 9 4 】

成体 ( 200 ~ 250 g ) の雄スプライン・ドーリーラットですべての手順を行った。ハロタン ( 2 % ) 麻酔下で外側大腿表面の皮膚を切開し、大腿二頭筋を介して坐骨神経およびその 3 つの終枝 : 腓腹神経、総腓骨神経、および脛骨神経を露出させてセクションを直接作製した。部分神経傷害手順は、腓腹神経を無傷のまま残して脛骨神経および総腓骨神経の軸索切断および結紮を含んでいた。総腓骨神経および脛骨神経を 5 . 0 絹糸でしっかりと結紮し、結紮の遠位で切断して  $2 \pm 4$  mm の遠位神経断端を除去した。無傷の腓腹神経のいかなる接触や伸長も回避するように十分注意した。筋肉および皮膚は 2 層の状態

30

## 【 0 0 9 5 】

フォンフライテストは、フォンフライ毛と呼ばれる細い校正プラスチックフィラメントをテスト動物の後足の足底表面に当てることによる機械的感受性アッセイである。フィラメントは、後足引込めを引き起こす剛性度を決定するために使用されるさまざまな剛性度を呈する。各フィラメントは、より低い剛性から始めて各ラットの両方の後足の足底表面に当てられる。プロセスは、反射的かつ持続的な後足引込めを引き起こすまでフォンフライ毛の剛性を増加させて繰り返される。これは、引込め閾値として定義され、グラム単位で測定され、かつ機械的アロディニアの指標である。

40

## 【 0 0 9 6 】

本実施例では、動物をナリーブ対照 ( 陰性対照 ) 、シャム対照、S N I + 水 ( 陽性対照 ) 、S N I + ( r a c ) - ピルリンドール 20 mg / k g 、S N I + ( S ) - ピルリンドール 20 mg / k g 、S N I + ( R ) - ピルリンドール 20 mg / k g 、および S N I + ( r a c ) - ピルリンドール 20 mg / k g の 6 つのグループに分けた ( 各グループにつ

50

き  $n = 7$  )。

【 0 0 9 7 】

シャム対照、S N I + 水 ( 陽性対照 )、S N I + ( r a c ) - ピルリンドール、S N I + ( S ) - ピルリンドール、および S N I + ( R ) - ピルリンドールのグループに外科的手順を施した後、機械的アロディニアの十分な誘発を目的として動物を7週間監禁した。3週間後に治療期間を開始し、水またはテストアイテム ( r a c - ピルリンドール、S - ピルリンドール、および R - ピルリンドール ) の1つを腹腔内 ( i p ) 経路で毎日投与した。

【 0 0 9 8 】

本アッセイで使用した製剤は以下の通りであった。

【 0 0 9 9 】

【 表 3 】

S-ピルリンドール塩酸塩の腹腔内溶液剤

化合物名	処方		機能カテゴリー
	μg/ml	%	
活性化化合物:			
(S) - ピルリンドール塩酸塩	5720	100.00	活性化化合物
賦形剤:	μg/ml	%	
精製水	---	---	溶媒剤

【 0 1 0 0 】

【 表 4 】

R-ピルリンドール塩酸塩の腹腔内溶液剤

化合物名	処方		機能カテゴリー
	μg/ml	%	
活性化化合物:			
(R) - ピルリンドール塩酸塩	5720	100.00	活性化化合物
賦形剤:	μg/ml	%	
精製水	---	---	溶媒剤

【 0 1 0 1 】

【 表 5 】

ピルリンドール塩酸塩の腹腔内溶液剤

化合物名	処方		機能カテゴリー
	μg/ml	%	
活性化化合物:			
(rac)-ピルリンドール塩酸塩	5720	100.00	活性化化合物
賦形剤:	μg/ml	%	
精製水	---	---	溶媒剤

【 0 1 0 2 】

( S ) - ピルリンドール塩酸塩、( R ) - ピルリンドール塩酸塩、および ( r a c ) - ピルリンドール塩酸塩は、完全に溶解するまで活性成分を水に溶解させることにより調製した。

【 0 1 0 3 】

治療2週目および3週目に機械的アロディニアをテストした。動物を高架ワイヤグリッド上に配置し、足の足底表面を一連の漸増力フォンフライモノフィラメントで刺激した。閾値は、繰返し刺激の1つに対して活発な引込め反応を引き起こした最小力として得た ( Tal and Bennett, 1994 )。足の外側および内側足底表面さらには背側表面をテストした。

。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 4 】

活発な引込め反応を引き起こした平均最小力 ( g ) は、陽性グループ ( 対照陽性グループ ) では 2 週目の終了時に 0 . 4 1 g および 3 週目の終了時に 0 , 1 4 g であった。これらの値は、2 週目および 3 週目の終了時に両方とも 1 5 g の平均最小力を呈したナイーブグループ ( 陰性対照グループ ) およびシヤムグループから得られた値と比較してかなり低い。図 1 A および図 1 B を参照されたい。

【 0 1 0 5 】

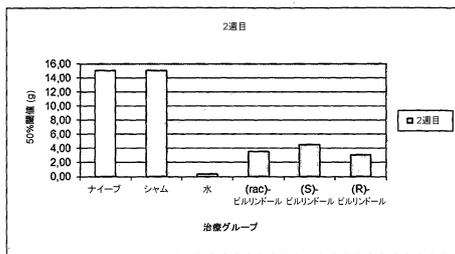
S N I + ( S ) - ピルリンドール 2 0 m g / k g i . p . の積極的治療グループでは、S N I + ( R ) - ピルリンドール 2 0 m g / k g i . p . の積極的治療グループ ( この場合、平均最小力は 2 週目および 3 週目にそれぞれ 3 . 0 8 g および 1 . 3 9 g と報告された ) および S N I + ( r a c ) - ピルリンドール 2 0 m g / k g の積極的治療グループ ( この場合、平均最小力は 2 週目および 3 週目にそれぞれ 3 . 5 0 g および 2 . 0 8 g と報告された ) と比較して、平均最小力は驚くほど改善された ( 2 週目および 3 週目にそれぞれ 4 , 5 1 g および 7 , 4 3 g ) 。図 1 A および図 1 B を参照されたい。

10

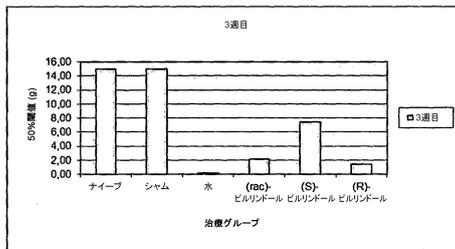
【 0 1 0 6 】

これらの予想外の結果は、疼痛とくに神経因性疼痛症候群の治療での ( S ) - ピルリンドールの効力を裏付けとともに、さらに前記治療での ( r a c ) - および ( R ) - ピルリンドール化合物と対比される ( S ) - ピルリンドール化合物の予想外の優れた効果を示す。

【 図 1 A 】



【 図 1 B 】



## フロントページの続き

- (72)発明者 パーダル フィリペ, アウグスト エウジェニオ  
ポルトガル国, リスボン ピー - 1800 - 331, ルア サージェント ホセ パウロ ドス  
サントス, ナンバー 8
- (72)発明者 エウフラジオ ペドロソ, ペドロ フィリペ  
ポルトガル国, リスボン ピー - 1600 - 075, ルア ジョアキン ローシャ カブラル, ナ  
ンバー 14 - 9 ピー
- (72)発明者 アルメイダ ペコレリ, スサーナ マルケス  
ポルトガル国, アルカビデシェ ピー - 2755 - 254, ムルシエス, ルア カミオ ベサーニ  
ャ, ナンバー 138
- (72)発明者 カジミーロ カイサード, カルロス アルベルト エウフラジオ  
ポルトガル国, マフラ ピー - 2640 - 433, ロンゴ ダ ヴィーラ, ルア セーラ ド ソ  
コーロ, ナンバー 5
- (72)発明者 ロベス, アナ ソフィア ダ コンセイソン  
ポルトガル国, ミリャラード ピー - 2665 - 364, ポーヴォア ダ ガレガ, トラヴェッサ  
ド ヴァリーニョ, ナンバー 3 - 1 トラス - メイオ
- (72)発明者 ダミル, ジョアン カルロス  
ポルトガル国, トレシュ ヴェドラシュ ピー - 2565 - 433, マシアル, ルア シダーデ  
トレシュ ヴェドラシュ, ナンバー 15, エルメゲイラ

## 合議体

審判長 滝口 尚良  
審判官 松本 直子  
審判官 石井 裕美子

- (56)参考文献 特表2008 - 518891 (JP, A)  
特許第6400121 (JP, B2)  
TULLIO, P. D. et al, Chirality, 1999年, Vol. 11, p.  
261 - 266  
CHIAP, P. et al, Journal of Pharmaceutical an  
d Biomedical Analysis, 2002年, Vol. 27, p. 447 - 45  
5  
Villarinho, J. G. et al, Progress in Neuro-Psy  
chopharmacology & Biological Psychiatry, 201  
3年, Vol. 44, p. 136 - 142  
ANDREEVA N I et al, PHARMACEUTICAL CHEMISTRY  
JOURNAL, 1997年4月1日, VOL: 31, NR: 4, PAGE(S): 166 -  
167, URL, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02464147>  
WINFRIED HAUSER et al, JAMA, 2009年 1月14日, VOL:  
301, NR: 2, PAGE(S): 198 - 209, URL, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2008.944>  
AMELIN VASIL'EV YU N A V; IGNATOV YU D; ET  
AL, FARMAKOLOGIYA I TOKSIKOLOGIYA, 1991年, VOL:  
54, NR: 5, PAGE(S): 12 - 13, LUMBOSACRAL PAIN SYN  
DROME

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )