

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508917

(P2006-508917A)

(43) 公表日 平成18年3月16日(2006.3.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/185 (2006.01)	A 6 1 K 31/185	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-534021 (P2004-534021)	(71) 出願人	502451199
(86) (22) 出願日	平成15年9月4日(2003.9.4)		ブハラット セルムズ アンド ヴァクシ ンズ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月7日(2005.3.7)		インド ムンバイ 400021 ナリマ ン ポイント ミットル チャンバーズ
(86) 国際出願番号	PCT/IN2003/000298		52
(87) 国際公開番号	W02004/022699	(74) 代理人	100082005
(87) 国際公開日	平成16年3月18日(2004.3.18)		弁理士 熊倉 禎男
(31) 優先権主張番号	809/MUM/02	(74) 代理人	100084009
(32) 優先日	平成14年9月5日(2002.9.5)		弁理士 小川 信夫
(33) 優先権主張国	インド(IN)	(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メスナを有する、オキサザホスホリンの液体安定性組成物

(57) 【要約】

非経口投与用の、メスナを有する、低毒性の安定性オキサザホスホリン含有組成物を記載する。その方法では、本質的に、オキサザホスホリン抗新生物薬を、エーテル化 - シクロデキストリンの水溶液へ添加すること、次いで、メスナを、それ自体又は場合によりエーテル化 - シクロデキストリンを含む水溶液として添加することが必要である。好ましくは、オキサザホスホリン抗新生物薬が、イホスファミドであり、及びエーテル化 - シクロデキストリンが、2 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オキサザホスホリン抗新生物薬、メスナ及びエーテル化 - シクロデキストリンを含む、低毒性の安定性オキサザホスホリン含有組成物の製造方法であって：

i) オキサザホスホリン抗新生物薬を、エーテル化 - シクロデキストリンの水溶液へ添加する工程；

ii) メスナを、それ自体又は場合によりエーテル化 - シクロデキストリンを含む水溶液として、工程 i) のオキサザホスホリン溶液へ添加する工程；及び

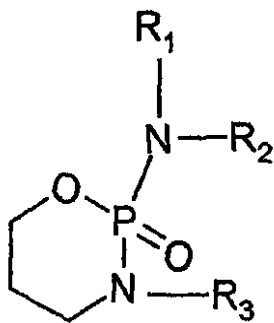
iii) 得られる水溶液を混合し、及び場合により、水を用いて容量を調整する工程を含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 2】

オキサザホスホリン抗新生物薬が、以下の式：

【化 1】



20

(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 の少なくとも2つが、独立して、2 - クロロエチルであり、及び、残りのR基が水素である)

を有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

オキサザホスホリン抗新生物薬が、シクロホスファミド (R_1 及び R_2 が、クロロエチルであり、及び R_3 が、水素である) である請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

オキサザホスホリン抗新生物薬が、イホスファミド (R_1 及び R_3 が、クロロエチルであり、及び R_2 が、水素である) である請求項 2 に記載の方法。

30

【請求項 5】

使用するエーテル化 - シクロデキストリンが、ヒドロキシプロピル シクロデキストリン (HPBCD) である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

HPBCD のモル置換が、約 0.5 ~ 約 1.2 である請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

組成物のオキサザホスホリン抗新生物薬含量が、約 1 ~ 約 1000 mg/ml である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記オキサザホスホリン抗新生物薬含量が、約 25 ~ 約 750 mg/ml である請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記オキサザホスホリン抗新生物薬含量が、約 50 ~ 約 500 mg/ml である請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記オキサザホスホリン抗新生物薬含量が、約 50 mg/ml である請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記オキサザホスホリン抗新生物薬含量が、約 500 mg/ml である請求項 9 に記載

50

の方法。

【請求項 1 2】

オキサザホスホリン抗新生物薬のメスナに対する比が、質量ベースで、約 20 : 1 ~ 約 1 : 2 の範囲内にある請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

オキサザホスホリン抗新生物薬のメスナに対する比が、質量ベースで、約 10 : 1 ~ 約 1 : 1 の範囲内にある請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

オキサザホスホリン抗新生物薬のメスナに対する比が、質量ベースで、10 : 2 である請求項 1 3 に記載の方法。

10

【請求項 1 5】

オキサザホスホリン抗新生物薬のメスナに対する比が、質量ベースで、10 : 6 である請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

組成物におけるエーテル化 - シクロデキストリン含量が、約 1 ~ 約 60 % w / v である請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記エーテル化 - シクロデキストリン含量が、約 2 . 5 ~ 約 40 % w / v である請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記エーテル化 - シクロデキストリン含量が、約 5 ~ 約 20 % w / v である請求項 1 7 に記載の方法。

20

【請求項 1 9】

1 種又は 2 種以上の従来非経口添加剤を、請求項 1 の工程 i) 若しくは請求項 1 の工程 i i) の水溶液、又は請求項 1 の工程 i i i) において容量を調整するために使用する水中に導入する請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】

得られる水溶液の前記混合物を、殺菌グレードフィルターに通する過により殺菌する請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

殺菌グレードフィルターからのろ液を、無菌的に、殺菌容器中へ充填し、及び充填容器をシールする請求項 2 0 に記載の方法。

30

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載され、かつ、実施例のいずれかに関連して先に実質的に記載された方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法により得ることが可能な安定性オキサザホスホリン含有組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法により製造された安定性オキサザホスホリン含有組成物。

40

【請求項 2 5】

悪性疾患治療用薬剤を製造するための、請求項 2 3 又は 2 4 に記載の安定性オキサザホスホリン含有組成物の使用。

【請求項 2 6】

悪性疾患を治療する方法であって、該疾患に罹患した患者に対して、請求項 2 3 又は 2 4 に記載の殺菌安定性オキサザホスホリン含有組成物を有効量で投与することを含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

50

【 0 0 0 1 】

発明の分野

本発明は、オキサザホスホリン抗新生物薬、メスナ(mesna)及びエーテル化 - シクロデキストリンを含む、低毒性で、安定性の、水性の、すぐに使用可能な、オキサザホスホリン含有組成物を製造する方法に関する。それは、ヒト及び他の哺乳類において非経口投与するのに適する、イホスファミド(Ifosfamide)、メスナ及び2 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン(これ以降、“HPBCD”と称する)を含む組成物の製造という特定用途を有するが、これに限定される訳ではない。本発明は、より具体的には、一定期間にわたり安定性であり、それによりそれらが即時的臨床用途に適するものとされている、イホスファミド、メスナ、HPBCDを含む、イホスファミドの透明水性低毒性組成物の製造方法に関する。

10

【 0 0 0 2 】

発明の背景

悪性疾患(malignant disease)の治療に使用される、2つの主要グループの薬剤は、アルキル化剤及び代謝拮抗物質である。イホスファミド及びシクロホスファミドは、アルキル化剤グループに属するオキサザホスホリン抗新生物薬剤であり、広範に使用される。

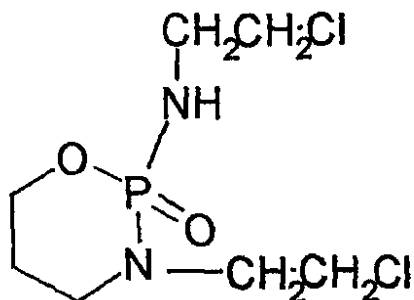
イホスファミドは、4%未満に希釈された溶液としての注射(injection)によるか又は注入(infusion)によるいずれかにより、経静脈的に与えられ、及び、頸部、子宮内膜、肺、卵巣、睾丸及び胸腺の固形腫瘍を含む種々の固形腫瘍及び肉腫の治療において及びパーキットリンパ腫の治療において使用される。

20

イホスファミドは、3 - (2 - クロロエチル) - 2 - [(2 - クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ - 2H - 1,3,2 - オキサザホスホリン - 2 - オンについての承認学名であり、及び次式により表される。

【 0 0 0 3 】

【化1】



30

【 0 0 0 4 】

それは、融点が40と低い、白色の吸水性の結晶性パウダーである。それは、また、その融点未満で焼結し始める。イホスファミドのこれらの特性により、その乾燥パウダーの無菌充填が困難となり、これは、温度及び湿度の双方を実際に調節する必要があることによる。更に、イホスファミドパウダーを、無菌的に、殺菌容器に充填する際には、その製品の無菌性を維持するための最大限の予防策が必要とされる。

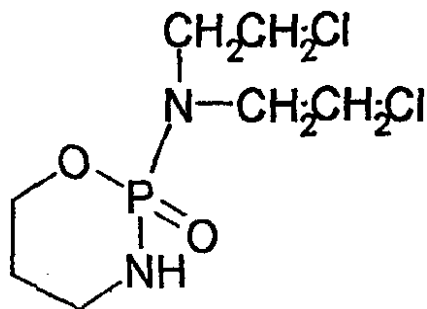
40

イホスファミドパウダーは、水中における溶解性が高い。その水溶液は、pHの変化に感受性である。

同様の問題は他のオキサザホスホリン抗新生物薬、例えばシクロホスファミドについても生じ、それは、2 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ - 2H - 1,3,2 - オキサゾホスホリン2 - オキシドについての承認学名であり、及び次式により表される。

【 0 0 0 5 】

【化 2】



10

【0006】

オキサザホスホリン抗新生物薬は、尿道に対して毒性であり、及び腎臓及び膀胱にも影響を及ぼし得る。従って、それらは、2-メルカプトエタンスルホネート、具体的にはメスナと関連して投与することが推奨される。メスナは、2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウムについての承認学名であり、及び次式： $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^- \text{Na}^+$ により表される。

メスナは、水溶解性が高い。それは、イホスファミド又はシクロホスファミドで治療されている患者における尿路上皮癌の予防のために使用される。腎臓用メスナジスルフィド (kidney Mesna disulfide) においては、メスナの不活性代謝産物が、遊離メスナに還元され、それは、膀胱に対する毒性に対して応答性であると考えられ、アクロレイル (acrolein) を含む、シクロホスファミド及びイホスファミドの代謝産物と反応するチオール基を有する。

20

メスナの1日あたりの静脈投与量は、イホスファミドの1日あたりの全投与量の60%に等しく計算され、及びイホスファミド投与が短期注入で 2.5 g/m^2 /日未満で行われる際、イホスファミドの各投与の15分前、4時間後及び8時間後に3回のボラス投与として与えられる。イホスファミドの連続注入については、メスナは、イホスファミドの全投与量の20%に等しいボラス投与として与えられ、次いで、イホスファミド注入の完了後12時間から24時間にかけて継続的に、イホスファミド投与量の40%に等しいメスナの連続注入を行うことができる。

【0007】

メスナは、また、イホスファミド投与量の60%に等しい投与量で継続的に注入投与されている。イホスファミドの標準投与量について、イホスファミドの60% w/wより高いメスナ投与量を正当化するのに利用可能な臨床データはない。 2.5 g/m^2 を越える高いイホスファミド投与量については、継続的及び長期的なメスナ投与計画が、尿道毒性 (urotoxicity) に対する最大保護のために必要とされる。

30

パウダー形態の、現在商業的に入手可能な製品の不利な点としては、以下の点が挙げられる：

1. 標準投与量が1日あたり1gを越える際には、2つ以上のバイアルが、再構成され及び次いで、希釈されて、所定濃度にされることが必要である。
2. 1gのバイアル8つと同程度の高い投与量でのイホスファミド療法においては、再構築され及び希釈されて、所定濃度にされることが必要である。
3. メスナが、イホスファミドと一緒に投与される必要がある場合、再構築後のイホスファミド溶液がメスナと混合されることが必要である。

40

【0008】

様々な研究者/発明者らにより、再構築の間及びメスナとの混合の間のイホスファミドの取り扱いの問題を克服するような、イホスファミド及びメスナを含む、すぐに使用可能な非経口溶液を配合する試みがなされていた。

米国特許第4,959,215号明細書には、イホスファミド、メスナ及びヘキシトール、好ましくはマンニトールの水性又は水性エタノール系溶液を凍結乾燥することにより製造される、イホスファミド、0.05~1.0質量部のメスナ及び0.1~1.7質量部

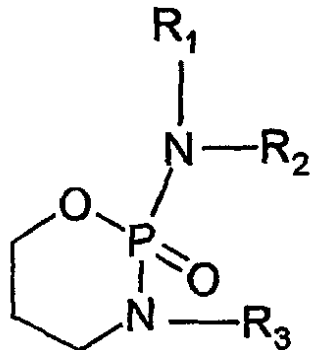
50

のヘキシトールを含む安定性イホスファミド・メスナ凍結乾燥体が開示されている。シクロデキストリンの存在については言及されていない。その凍結乾燥体は、安定して物理的にディスカラレーション(discolouration)を示さない。溶解速度は、また、乾燥充填イホスファミドに比し顕著に高いと主張されている。

米国特許第4,952,575号明細書には、80~100% v/vのエタノール中に溶解された、10~70% w/vの、次式のオキサザホスホリンを含む組成物が開示されている：

【0009】

【化3】



10

【0010】

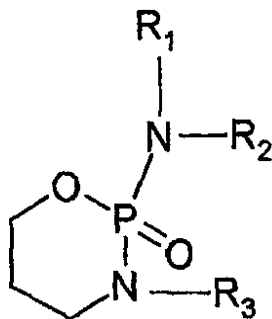
(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 の少なくとも2つは、独立して、2-クロロエチル又は2-メタンシルホニルオキシエチルであり、及び残りのR基は、水素、メチル及びエチルより選ばれる)。イホスファミドについての崩壊が最小であることが示されているが、そのような高濃度での溶剤の使用により、他の問題、例えば揮発性、製造間の取り扱い、血液との混和性の問題が生じてしまう。エタノールは薬学的に活性であるので、これは、また、イホスファミドのアルコール系溶液の投与の際にヒトに影響し得る。

20

国際公開第9918973号パンフレットには、水溶液中において塩素イオンを形成する物理的に良好に許容される化合物を含む、次式のオキサザホスホリンの少なくとも1種の、安定性で、すぐに利用可能な液体組成物が開示されている：

【0011】

【化4】



30

【0012】

(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、独立して、メチル、エチル、2-クロロエチル、2-メタンシルホニルオキシエチル又は R_3 を除いては水素であり、及び R_1 、 R_2 及び R_3 の少なくとも2つは、2-クロロエチル及び/又は2-メタンシルホニルオキシエチルである)。独立して、その組成物は、シクロデキストリン、好ましくは β -シクロデキストリン、又はそれらのエトキシ化誘導体を等張化調整剤として及びメスナを含んでいてもよいとするが、シクロデキストリン又はメスナを含む組成物についての例示はない。

40

米国特許第4,879,286号明細書には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びグリセロールより選ばれる有機ポリオール50~100%及び水0~50%を含むキャリヤ中における、すぐに希釈できる溶液として配合された、シクロホスファミ

50

ドの貯蔵安定性液体殺腫瘍配合物が開示されている。その配合物は、アルコール、例えば 10 ~ 30 % (配合物の全質量をベースとする) のエタノールと組み合わせて使用することができる。

【0013】

米国特許第 6,407,079 号明細書には、やや水溶性の又は水不安定性の薬剤の水溶性及び安定性が、水 100 ml 中における水溶解性が 1.8 g より高く、及び次式：(- CD) OR (式中、R は、場合によりアルキル基をいくらか有するヒドロキシアルキル基である) の部分エーテル化 - シクロデキストリンを有する包接化合物の配合物により改善されることが開示されている。好ましくは、R は、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル又はジヒドロキシプロピル基より選ばれる。この特許明細書には、水にやや溶解性の / 不溶性の薬剤を溶解するためのシクロデキストリンの使用が示され、及び、イホスファミド及びメスナのような水溶性材料についての有用性は示されていない。

10

米国特許第 4,727,064 号明細書には、親油性薬剤の安定化が、薬剤を、水溶性シクロデキストリン誘導体の、本来的に非晶質の混合物中へ溶解して、可溶化シクロデキストリン / 薬剤複合体を形成し、及び場合により、得られた可溶化複合体を凍結乾燥又は蒸発させて、パウダー形態の固形シクロデキストリン / 薬剤複合体を得ることにより可能であることが開示されている。シクロデキストリン誘導体の例示混合物は、例えば、プロピレンオキシド、グリシドール、ヨードアセトアミド、クロロアセテート又は 2 - ジエチルアミノエチルクロライドを用いて、 - 、 - 又は - シクロデキストリンを非選択的にアルキル化することにより得られる。シクロデキストリンは、ヒドロキシアルキルカルボキサミド、ジエチルアミノエチル、カルボキシメチル又はカルボキシアミドメチルにより置換されてもよく、及び例示的シクロデキストリンとしては、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンが挙げられる。この特許明細書には、イホスファミド及びメスナのような水溶性材料のためにシクロデキストリンを使用することが示唆されていない。

20

【0014】

国際公開第 0139749 号パンフレットには、甘味が長持ちする、固形投与形態にある、高速溶解性医薬組成物であって、(a) 少なくとも 1 種の薬剤、(b) 少なくとも 1 種の水溶性糖、(c) 少なくとも 1 種の、通常の高速放出形態にある非糖甘味料及び (d) 少なくとも 1 種の、粘膜附着性 (mucoadhesive) の遅延放出形態にある非糖甘味料を含むものが開示されている。例示的薬剤としては、イホスファミド及びメスナが挙げられ、及び例示的粘膜附着性剤としては、シクロデキストリンが挙げられる。イホスファミド、メスナ及びシクロデキストリンの 2 種又は 3 種以上を含む組成物は例示されていない。

30

メスナは、イホスファミドの投与毎に同時に投与することが必要とされるため、本発明のある態様においては、イホスファミド及びメスナを同一組成物中において組み合わせて、メスナを別に投与する不便さを回避する。本発明の他の態様においては、イホスファミド及びメスナを H P B C D と組み合わせて、製品の市場性が容易なものとなり、及び再構築の工程なしに及びより少ない取り扱いで使用するのに都合が良くなるような安定性組成物を提供する。驚くべきことに、イホスファミド、メスナ及び H P B C D を組み合わせる本発明の方法により、また、低毒性の組成物が得られる。

本発明の主な目的は、従って、従来技術における不利な点が全て克服される、従来の非経口添加剤を用いて又は用いずに、イホスファミド、メスナ及び H P B C D を含む、低毒性で、安定な、イホスファミドの組成物を製造する方法を開発すること、及び、ヒト及び哺乳類における非経口投与に適する組成物を製造することである。

40

【0015】

発明の概要

従って、本発明は、オキサザホスホリン抗新生物薬、メスナ及びエーテル化 - シクロデキストリンを含む、低毒性の安定性オキサザホスホリン含有組成物の製造方法であって

i) オキサザホスホリン抗新生物薬を、エーテル化 - シクロデキストリンの水溶液へ添加する工程；

50

i i) メスナを、それ自体又は場合によりエーテル化 - シクロデキストリンを含む水溶液として、工程 i) のオキサザホスホリン溶液へ添加する工程；及び

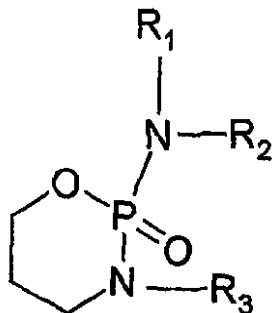
i i i) 得られる水溶液を混合し、及び場合により、水を用いて容量を調整する工程を含むことを特徴とする方法に関する。

発明の実施態様の詳細な記載

本発明において使用されるオキサザホスホリン抗新生物薬は、次式のものである：

【0016】

【化5】



10

【0017】

(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 の少なくとも2つが、独立して、2-クロロエチルであり、及び、残りのR基が水素である)。より好ましくは、オキサザホスホリン抗新生物薬は、シクロホスファミド(R_1 及び R_2 が、クロロエチルであり、及び R_3 が、水素である)又は特にはイホスファミド(R_1 及び R_3 が、クロロエチルであり、及び R_2 が、水素である)である。

20

エーテル化 - シクロデキストリンは、好ましくは、少なくともいくらかの、ヒドロキシアルキル基によりエーテル化されたヒドロキシ基、及び場合により、アルキル基によりエーテル化された他のものを有し、及び水溶性が約1.8g/水100mlより高い。好ましくは、ヒドロキシアルキル基は、ヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピル又は特にはヒドロキシプロピル基であり、及びアルキル基は、存在する場合、メチル又はエチル基である。ヒドロキシアルキル基によるモル置換(molar substitution: MS)(アンヒドログルコースユニットあたりのアルキル化アルキレンオキシドのモルとして計算される)は、適切には、約0.05~約10、好ましくは、約0.2~約2、及び特には、約0.5~約1.2である。

30

【0018】

組成物のオキサザホスホリン抗新生物薬含量は、通常は、約1~約1000mg/ml、好ましくは、約25~約750mg/ml、及びより好ましくは、約50~約500mg/mlである。

オキサザホスホリン抗新生物薬のメスナに対する比は、質量ベースで、通常、約20:1~約1:2、好ましくは、約10:1~約1:1の範囲内にある。

組成物中におけるエーテル化 - シクロデキストリン含量は、通常、約1~約60%w/v、好ましくは、約2.5~約40%w/v、より好ましくは、約5~約20%w/vである。

40

従来 non経口添加剤が、オキサザホスホリン抗新生物薬が添加される水溶液中に及び/又はメスナが添加される水溶液中に存在していてもよい。これらの添加剤は、また、別々に、水溶液として、メスナをオキサザホスホリン溶液へ添加する前又は容量を調整する前のいずれかに添加してもよい。そのような添加剤は、例えば、水性非経口組成物において通常使用されるような、緩衝液、等張希釈剤、抗結晶化剤、金属イオン封鎖剤、又は酸化防止剤であってもよい。

【0019】

緩衝液は、医薬的に許容可能な緩衝液系、例えば、通常使用される化合物又はクエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、グリシン、リン酸、リン酸ナトリウム、リン

50

酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、塩酸より選ばれる化合物の混合物を含む、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、グリシン緩衝液より選ばれる。好ましくは、使用される緩衝液は、リン酸二水素ナトリウム及びリン酸水素二ナトリウムの混合物である。

水溶液は、好ましくは、十分な攪拌により混合し、及び得られる溶液は、通常、殺菌グレードフィルターに通す過により殺菌する。好ましくは、溶液は、 $2\ \mu$ 及び $0.2\ \mu$ フィルターに連続的に通すか又は $0.2\ \mu$ フィルターに通して過する。

通常、る液は、無菌的に、殺菌容器、例えば、バイアル、アンプル、プラスチック容器に充填し、充填容器をシール化する。

以下、本発明を、実施例により説明する。これらの実施例は説明を意図するのみであって、いかなる場合にも本発明の範囲を制限するものではない。

【0020】

これらの実施例において使用したイホスファミドは、米国の薬理学的規格に適合する非経口グレードのものとした。これらの実施例において使用したメスナは、非経口グレードのものとした。使用したヒドロキシプロピルシクロデキストリン(HPBCD)は、Wacker Chemieにより製造されたものであり、 $0.5 \sim 1.2$ の、アルキル基によるグルコースユニットあたりの置換度を有する。使用した装置は、従来 of 性質を有するものであり；全ての処理は、制御された環境領域内において行った。これらの実施例において使用した水は、“注入用水”規格に適合する非経口グレードのものとした。これらの実施例において使用した全ての他の添加剤は、非経口グレードのものとした。

実施例 I :

1. イホスファミド	10 g
2. メスナ	2 g
3. HPBCD	40 g
4. リン酸水素二ナトリウム	0.1 g
5. リン酸二水素ナトリウム	0.06 g
6. 水	200 ml まで

【0021】

秤量したリン酸水素二ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウムを、水160 ml中に溶解し、及び秤量したHPBCDを添加し、攪拌下にゆっくりと溶解した。得られたHPBCD溶液を等しい部で2分した。

秤量したイホスファミドを、1部の緩衝HPBCD溶液へ攪拌下に徐々に添加し、及び良好に混合した。

秤量したメスナを、残部の緩衝HPBCD溶液へ攪拌下に徐々に添加し、及び良好に混合した。

上記で製造したメスナ溶液をイホスファミド溶液へ添加した。得られた溶液を一緒に混合した。容量を、水を用いて200 mlに調整した。生成物を、 $0.2\ \mu$ フィルターに通して過し、及び無菌的に殺菌ガラスバイアルに充填した。ガラスバイアルを、無菌条件下で、殺菌テフロン(登録商標)被覆されたゴム栓で閉じ、及びフリップオフ(flip off)シールを用いてシールした。

この実施例で得られた組成物を、高速液体クロマトグラフィー(HP LC)によりイホスファミド含量及びメスナ含量について分析し、及び、 $52.92\ \text{mg/ml}$ のイホスファミド及び $10.2\ \text{mg/ml}$ のメスナを含むことが分かった。組成物のpHは、6.86であった。

【0022】

実施例 II :

実施例 I で得られた組成物を、マウスにおける急性毒性研究に付した。M/s. German Re

10

20

30

40

50

mediesにより製造された従来の配合物、ホロキサン（登録商標）を、製造業者の指示通りに再構築し、及びメスナ（20%のイホスファミド含量に等しい）と混合した後にコントロールとして使用した。両薬剤溶液を、5%デキストロースインジェクションで適切に希釈し、及び静脈内投与した。500mg/kg体重、700mg/kg体重及び900mg/kg体重の投与量のイホスファミドを、3つの異なるグループの動物に投与し、各グループは8匹の動物からなるものとした。

動物は、14日間観察し、及び3日及び7日の終わりに死亡率を記録した。

LD₅₀投与量は、従来の配合物に比し、実施例Iの組成物について高いことが分かった。

実施例Iの組成物			従来の配合物		
投与量 (mg)	死亡率(%)		投与量 (mg)	死亡率(%)	
	3日	7日		3日	7日
500	0	0	500	50	75
700	0	50	700	100	100
900	75	100	900	100	100
LD ₅₀	700-900	700	LD ₅₀	500	<500

10

上記データから、実施例Iの組成物が、従来の配合物に比し低毒性であることが明らかである。

【0023】

20

実施例III:

1. イホスファミド	10g
2. メスナ	2g
3. HPBCD	20g
4. リン酸水素二ナトリウム	0.1g
5. リン酸二水素ナトリウム	0.06g
6. 水	200mlまで

秤量したリン酸水素二ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウムを、水160ml中に溶解し、及び秤量したHPBCDを添加し、攪拌下にゆっくりと溶解した。

30

秤量したイホスファミドを、緩衝HPBCD溶液へ攪拌下に徐々に添加し、及び3時間混合した。

3時間後、秤量したメスナを、緩衝イホスファミド溶液へ攪拌下に徐々に添加した。容量を、水を用いて200mlに調整し、0.2µフィルターに通してろ過し、及び無菌的に殺菌ガラスバイアルに充填した。ガラスバイアルを、無菌条件下で、殺菌テフロン（登録商標）被覆されたゴム栓で閉じ、及びフリップオフシールを用いてシールした。

【0024】

実施例IV:

1. イホスファミド	10g
2. メスナ	2g
3. HPBCD	80g
4. リン酸水素二ナトリウム	0.1g
5. リン酸二水素ナトリウム	0.06g
6. 水	200mlまで

40

上記量の成分を用いて、実施例Iの手順を繰り返した。

50

【0025】

実施例V：

1. イホスファミド	10 g
2. メスナ	6 g
3. HPBCD	20 g
4. リン酸水素二ナトリウム	0.1 g
5. リン酸二水素ナトリウム	0.06 g
6. 水	200 ml まで

10

上記量の成分を用いて、実施例Iの手順を繰り返した。

【0026】

実施例VI：

1. イホスファミド	10 g
2. メスナ	16 g
3. HPBCD	20 g
4. リン酸水素二ナトリウム	0.1 g
5. リン酸二水素ナトリウム	0.06 g
6. 水	200 ml まで

20

上記量の成分を用いて、実施例Iの手順を繰り返した。

【0027】

実施例VII：

1. イホスファミド	100 g
2. メスナ	20 g
3. HPBCD	10 g
4. 水	200 ml まで

30

秤量したHPBCDを、水20ml中に溶解した。イホスファミドを、HPBCD溶液へ攪拌下に徐々に添加した。混合を、透明溶液が得られるまで続けた。メスナを、得られたイホスファミド溶液へ攪拌下に徐々に添加し、メスナ全量が溶液となるまで良好に混合した。容量を、水を用いて200mlに調整した。

この実施例で得られた組成物を、イホスファミド含量及びメスナ含量について分析し、及び497.88mg/mlのイホスファミド及び98.73mg/mlのメスナを含むことが分かった。

【0028】

実施例VIII：

1. イホスファミド	100 g
2. メスナ	60 g
3. HPBCD	10 g
4. 水	200 ml まで

40

秤量したHPBCDを、水20ml中に溶解した。イホスファミドを、HPBCD溶液へ攪拌下に徐々に添加した。混合を、透明溶液が得られるまで続けた。メスナを、得られたイホスファミド溶液へ攪拌下に徐々に添加し、メスナ全量が溶液となるまで良好に混合

50

した。容量を、水を用いて200mlに調整した。

この実施例で得られた組成物を、イホスファミド含量及びメスナ含量について分析し、及び492.02mg/mlのイホスファミド及び296.18mg/mlのメスナを含むことが分かった。

【0029】

実施例IX：

1. イホスファミド	100g
2. メスナ	60g
3. HPBCD	10g
4. リン酸水素二ナトリウム	0.8g
5. リン酸二水素ナトリウム	0.44g
6. エデト酸二ナトリウム	0.01g
7. 水	200mlまで

HPBCDを、水20ml中に溶解した。イホスファミドを、その後、HPBCD溶液へ攪拌下に徐々に添加した。混合を、透明溶液が得られるまで続けた。メスナを、得られたイホスファミド溶液へ攪拌下に徐々に添加した。エデト酸二ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウムを、水10ml中に溶解し、及びイホスファミド-メスナ溶液へ添加し、及び良好に混合した。容量を、水を用いて200mlに調整した。

【0030】

実施例X：

1. イホスファミド	180g
2. メスナ	36g
3. HPBCD	10g
4. 水	200mlまで

上記量の成分を用いて、実施例VIIIの手順を繰り返した。

【0031】

実施例XI：

1. イホスファミド	10g
2. メスナ	2g
3. HPBCD	20g
4. リン酸水素二ナトリウム	0.1g
5. リン酸二水素ナトリウム	0.06g
6. 水	200mlまで

秤量したリン酸水素二ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウムを、水160ml中に溶解し、及び秤量したHPBCDを添加し、攪拌下にゆっくりと溶解した。秤量したイホスファミドを、緩衝HPBCD溶液へ攪拌下に徐々に添加し、及び3時間混合した。

秤量したメスナを、上記イホスファミド溶液へ攪拌下に徐々に添加し、及び良好に混合した。

容量を、水を用いて200mlに調整した。生成物を0.2μフィルターに通してろ過し、及び無菌的に、殺菌ガラスバイアルに充填した。ガラスバイアルを、無菌条件下に、殺菌テフロン（登録商標）被覆されたゴム栓で閉じ、及びフリップオフシールでシールした。

この実施例で得られた組成物を、イホスファミド含量及びメスナ含量について分析し、

及び 51.2 mg/ml のイホスファミド及び 10 mg/ml のメスナを含むことが分かった。組成物の pH は、7.05 であった。

【0032】

実施例 XII:

実施例 XI で得られた組成物を、M/s. German Remedies により製造された、従来の配合物、ホロキサン（登録商標）と一緒に、膀胱毒性を評価するために、ラットにおける出血性膀胱炎の研究に付した。

実験の詳細は次のとおりである：

使用した動物	両性のウイスターラット
動物の体重範囲	100～150 gm
グループ数	5
グループあたりの動物数	2
順応	制御された温度及び湿度下の試験条件下で 1 週間

10

【0033】

試験材料	イホスファミドとメスナ注入
本体	実施例 XI の組成物
説明	透明無色溶液
投与ルート	経静脈

20

【0034】

比較材料	ホロキサン（登録商標）
本体	イホスファミド注入 U. S. P
ロットナンバー	G 220
製造月	2001年10月
使用期限	2003年9月
説明	注入水で再構築用の乾燥パウダー
濃度 (strength)	再構築で 40 mg/ml
製造者	German Remedies Limited
投与ルート	経静脈

30

【0035】

研究計画

動物を 5 グループに分けたが、各グループは 2 匹からなる。動物に、表 1 に特定したようなイホスファミド配合物を注入した。

表 1. イホスファミド配合物の投与量

グループ番号	配合物	投与量 (mg/kg 体重)	
		イホスファミド	メスナ
1	ホロキサン	400	80
2	ホロキサン	500	100
3	実施例 XI	400	80
4	実施例 XI	500	100
5	デキストロース Inj.	—	—

40

全ての動物への注入は、経静脈ルートで行った。動物は、注入から 24 時間後に犠牲にした。全ての動物の膀胱を収集し、及び 10% ホルマリン中に 48 時間固定した。器官の組織病理学的スライドを作成し、顕微鏡検査に付した。

50

評価：表 2 に、出血性膀胱炎のグレードパターンを示す。

【 0 0 3 6 】

表 2：出血性膀胱炎のグレードパターン

10

グレード	スコア
通常	0 (N)
マイルドな出血性膀胱炎	1 +
上皮異型を有する又は有しない、中程度の出血性膀胱炎	2 +
上皮異型を有する又は有しない、深刻な出血性膀胱炎	3 +

観察：表 3 は、2 つのイホスファミド配合物の出血性膀胱炎についての評価結果を示す。

【 0 0 3 7 】

20

表 3：出血性膀胱炎についての 2 つのイホスファミド配合物の評価

動物 No.	配合物	投与量 (mg/kg)		スコア
		イホスファミド	メスナ	
1	ホロキサン	4 0 0	8 0	1 +
2	ホロキサン	4 0 0	8 0	1 +
3	ホロキサン	5 0 0	1 0 0	1 +
4	ホロキサン	5 0 0	1 0 0	2 +
5	実施例 XI	4 0 0	8 0	N
6	実施例 XI	4 0 0	8 0	N
7	実施例 XI	5 0 0	1 0 0	N
8	実施例 XI	5 0 0	1 0 0	N
9	デキストロース	—	—	N
1 0	デキストロース	—	—	N

30

【 0 0 3 8 】

議論：

ホロキサンで処理した動物は、4 0 0 m g / k g 及び 5 0 0 m g / k g の両投与量で出血性膀胱炎となったが、実施例 XI の組成物では、出血性膀胱炎にはならなかった。

結論：

40

上記知見から、結論的に、実施例 XI の組成物が、従来の配合物、ホロキサン（登録商標）より低毒性であることが証明された。

【 0 0 3 9 】

実施例 XIII：

実施例 XI で得られた組成物を安定性の研究に付した。データは以下のとおりである：

貯蔵条件	説明	イホスファミド含量
初期	透明な無色液体	51.2 mg / ml
2℃ - 8℃ - 3M	透明な無色液体	50.06 mg / ml
2℃ - 8℃ - 6M	透明な無色液体	50.33 mg / ml

【0040】

結論：

上記から、イホスファミドが、2 - 8 で貯蔵された場合にいかなる崩壊を受けることなしに実施例XIで得られた組成物において安定であることが明らかである一方、再構築における従来の配合物では、冷却下で3～6週間安定であることが報告される。 10

本発明の利点：

1. 本発明の組成物は、すぐに使用可能で、安定で、低毒性である。
2. 非経口用の、メスナを有する水溶液中にイホスファミドを配合することにより、パウダー配合物の再構築が不要であるため、細胞毒性薬剤の取り扱いが容易となる。
3. イホスファミド含量を、10 mlのバイアル中に10 g程度まで高めることができ、これに対して、従来の市販パックでは1～2 gである。これにより、薬剤投与間の取り扱いのための容器数が低減される。
4. メスナと混合する更なる工程が必要とされない。なぜなら、本発明の組成物は、メスナを有するイホスファミド溶液として配合されるからである。 20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IN03/00298		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC(7) : A61K 31/675, 31/185, 31/724; A61P 35/00 US CL : 514/711, 712, 709, 54, 57, 60, 79, 89,80, 137; 424/422 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) U.S. : 514/711, 712, 709, 54, 57, 60, 79, 89,80, 137; 424/422				
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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Y	WO 91/04026 A1 (AUSTRALIAN COMMERCIAL RESEARCH & DEVELOPMENT LIMITED) 04 April 1992 (04.04.91), see entire documents, especially page 7, lines 14-19; page 8, lines 4-23; claims.	2-4		
Y	WO 03/002101 A1 (FARMATRON LTD) 09 January 2003 (09.01.2003), see entire documents, especially page 6, lines 5-9; page 7, line 11; claims.	2-4		
Y	WO 96/30024 A1 (INSTYTUT FARMACETUTYCZNY) 03 October 1996 (03.10.1996), see entire documents, especially page 2, lines 3-14.	2-4		
Y	US 4,959,215 A (SAUERBIER et al) 25 September 1990 (25.09.1990), see entire documents.	2-4		
Y	EP 0 895 783 A2 (ASTA MEDIA AKTLENGESELLSCHAFT) 10 February 1999 (10.02.1999), see entire documents.	2-4		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 </td> <td style="width: 50%;"> "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 </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 28 December 2004 (28.12.2004)		Date of mailing of the international search report 05 JAN 2005		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Brian Kwon Telephone No. 571-272-1600		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IN03/00298

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claim Nos.: 1 and 5-26
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:
Please See Continuation Sheet
3. Claim Nos.: 7-21, 23-26
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:

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

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT/IN03/00298

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Continuation of Box I Reason 2:

Claims 1 and 5-26 relate to an extremely large number of composition comprising compounds having characteristic of oxazaphosphorine. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compositions or compounds claimed. 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. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely oxazaphosphorine antineoplastic of the formula in claim 2.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

STN ONLINE

search terms: ifosfamide, mesna, cyclodextrin

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 39/02 (2006.01)		A 6 1 P 39/02	

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, 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, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 ダフタリー ゴータム ヴィノッド

インド 4 0 0 6 0 4 セイン ワグル エステイト ロード ナンバー 2 7 ブハラット セ
ルムズ アンド ヴァクシンス リミテッド内

(72) 発明者 パイ スリカント アンナッパ

インド 4 0 0 6 0 4 セイン ワグル エステイト ロード ナンバー 2 7 ブハラット セ
ルムズ アンド ヴァクシンス リミテッド内

(72) 発明者 リヴァンカール サンギータ ハヌールメッシュ

インド 4 0 0 6 0 4 セイン ワグル エステイト ロード ナンバー 2 7 ブハラット セ
ルムズ アンド ヴァクシンス リミテッド内

(72) 発明者 プラヴィーン कुमार スブバッパ

インド 4 0 0 6 0 4 セイン ワグル エステイト ロード ナンバー 1 7 ブハラット セ
ルムズ アンド ヴァクシンス リミテッド内

F ターム(参考) 4C076 AA12 CC27 EE39 FF36 FF67

4C086 AA01 AA02 DA35 MA03 MA05 MA07 MA17 NA02 NA03 NA06
NA07 NA10 ZA81 ZB26 ZC37

4C206 AA01 AA02 JA52 MA03 MA05 MA11 MA24 MA37 NA02 NA03
NA06 NA07 NA10 ZA81 ZB26 ZC37