(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4284564号
(P4284564)
(45)発行日　平成21年6月24日(2009.6.24)　(24)登録日　平成21年4月3日(2009.4.3)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 31/66 (2006.01)　　A61K 31/66
A61K 47/14 (2006.01)　　A61K 47/14
C07F 9/117 (2006.01)　　C07F 9/117

請求項の数 2　(全 10 頁)

(21)出願番号　特願平7-519513
(86)(22)出願日　平成7年1月24日(1995.1.24)
(65)公表番号　特表平9-508364
(43)公表日　平成9年8月26日(1997.8.26)
(86)国際出願番号　PCT/SE1995/000064
(87)国際公開番号　WO1995/019775
(87)国際公開日　平成7年7月27日(1995.7.27)
審査請求日　平成14年1月23日(2002.1.23)
(31)優先権主張番号　9400202-9
(32)優先日　平成6年1月25日(1994.1.25)
(33)優先権主張国　スウェーデン(SE)

(73)特許権者
ビオネーリス　アーベー
スウェーデン王国　１０３　６６　ストックホルム　ピー・オー・ボックス　３３２６
(74)代理人
弁理士　川上　光治
(72)発明者　ペルソン，　ラルス
スエーデン国　エス－２８１　３７　ヘスレホルム　メレゴンゲン　１７
(72)発明者　グスタフソン，　トルグニユー
スエーデン国　エス－２８４　００　ペルストルプ　イエツテガータン　２１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】イノシトール燐酸のバイオアベイラビリティを向上させた薬剤組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
イノシトール三燐酸と該イノシトール三燐酸１ｍｇ当たり０．１乃至１００ｍｇのグリセリル含有化合物とを含む、該イノシトール三燐酸のバイオアベイラビリティを増大させるための薬剤組成物であって、
前記グリセリル含有化合物は式$CH_2OR_1CHOR_2CH_2OR_3$を有し、
ここで、R_1及びR_2が共に水素であり、
R_3がホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ピバロイル、ラウロイル、及び／又は、ミリストイルからなる群から選ばれた１～１５個の炭素原子を有する飽和脂肪族カルボン酸の直鎖又は分枝鎖アシル基である、薬剤組成物。
【請求項２】
さらに、薬学的に許容できるキャリア又は賦形剤を含む、経口投与用、局部投与用、腹腔内投与用、又は直腸内投与用の請求項１に記載の薬剤組成物。
【発明の詳細な説明】
この発明は、イノシトールホスフェート（ｉｎｏｓｉｔｏｌ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ：以下、イノシトール燐酸という）のバイオアベイラビリティ（ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ）を向上させたイノシトール燐酸含有薬剤組成物に関し、また、非腸管外（ｎｏｎ－ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ）投与におけるイノシトール燐酸のバイオアベイラビリティを向上させたイノシトール燐酸含有薬剤の調製に、下記の式Ｉ又はIIを有する少なくとも１つの脂

肪族エステルまたはエーテル化合物を使用することに関するものである。
親水性及びイオン化された薬剤は、この種の物質のほとんどが受動拡散により輸送されるため、大抵の場合、門脈循環系（ｐｏｒｔａｌ　ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ）の毛細管への上皮障壁（ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ　ｂａｒｒｉｅｒｓ）の浸透がかなり悪くなってしまう。イノシトール燐酸は、この種の薬剤グループに属するものである。
通常、脂質膜を通過するのは、薬剤の非イオン化部分であるが、胃腸管内のｐＨの範囲では、この非イオン化部分は少量であることが多い。
例えば、Ｍ．セキネ（Ｓｅｋｉｎｅ）氏他（１９８４年）のＪ．Ｐｈａｒｍ．Ｄｙｎ．７、８５６～８６３頁の文献によれば、特定のグリセリル含有化合物と幾つかの抗生物質を組み合わせることによって、直腸内投与後の抗生物質の吸収を向上させることが知られている。しかし、グリセリル含有化合物の量が非常に多いため、副作用の可能性を有する不都合な配合物となっている。
なお、この文献には、イノシトール燐酸のバイオアベイラビリティを改善するためにイノシトール燐酸と共に式Ｉ又はIIを有する脂肪族エステル又はエーテル化合物を使用することについては何も記載されていない。
経口投与した場合、イノシトール燐酸類はその性質上、腸からの吸収という点で限界がある。体内でこれらの物質の効果を最大にするためには、添加量のうち出来るだけ多くの分量を効果的に利用できるようにすることが望ましい。それによって、添加量を減少させることが出来る。このことは、例えば、薬剤のＤ－ミオ－イノシトール－１，２，６－三燐酸（IP_3）を使用する場合に、患者にとって有益なことである。
ここで、全く驚くべきことに、この発明によって、上記の要求を満たし、かつ、非腸管外投与時に人間を含む哺乳動物におけるイノシトール燐酸のバイオアベイラビリティを向上させるための下記の式Ｉ又はIIを有する脂肪族エステル又はエーテル化合物を含むイノシトール燐酸含有薬剤組成物を生成することが出来た。
バイオアベイラビリティという用語は、薬剤の投与方法が腸管外投与ではない場合に、投与された薬剤のうちどれだけ多くの分量が血流中に見いだされるかという度合を意味するものである。従って、この用語は、例えば経口投与、局所（ｔｏｐｉｃａｌ）投与、或いは腹腔内投与をした後に膜障壁を透過することが出来た薬剤の量を表すものである。
３～１８個の炭素原子を有する脂肪族エステル又はエーテル化合物が、式Ｉによって定義される。即ち、
$CH_2OR_1CHOR_2CH_2OR_3$
であり、このときR_1、R_2及び／またはR_3は、それぞれ、
（ｉ）　水素、
（ii）　メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、及びペンタデシル等の、１～１５個の炭素原子を有する直鎖又は枝分かれ（分枝）鎖アルキル、
（iii）　シクロプロピル、シクロペンチル、及び／又は、シクロヘキシル等の、３～１５個の炭素原子を有するシクロアルキル、
（iv）　ビニル、アリル、プロペニル、オクタジエニル、デセニル、ドデセニル、及び／又は、テトラデセニル等の２～１４個の炭素原子を有するアルケニル、
（ｖ）　シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、及び／又は、シクロヘキサジエニル等の、５～１４個の炭素原子を有するシクロアルケニル、
（vi）　ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ピバロイル、ラウロイル、及び／又は、ミリストイル等の、１～１５個の炭素原子を有する飽和脂肪族カルボン酸の直鎖又は分枝鎖アシル基（ａｃｙｌ　ｒａｄｉｃａｌ）、
（vii）　アクリロイル、プロピオロイル、オレオイル、マレオイル、フマロイル、及び／又は、シトラコノイル等の、１～１５個の炭素原子を有する不飽和脂肪族カルボン酸の直鎖又は分枝鎖アシル基、
（viii）　シクロペンタノイル等の飽和環状カルボン酸のアシル基、または、

（ix） フロイル等の不飽和環状カルボン酸のアシル基、
である。
上記の群（ii）～（ix）は、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アミノ、置換アミノ、アシルオキシ、又は、アシルアミンで置換されることもあれば、置換されないこともある。
式Ｉを有する化合物が使用されるこの発明の１つの推奨実施例においては、R_1及びR_2が、
（ｉ） 水素、または、
（ii） メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及び／又は、オクチルからなる群から選択された直鎖または分枝鎖アルキルであり、R_3が、
（ｉ） ブチル、ヘキシル、オクチル、及び／又は、デシルからなる群から選択された直鎖または分枝鎖アルキル、または、
（ii） ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、及び／又は、デカノイル等の、１～１５個の炭素原子を有する飽和脂肪族カルボン酸の直鎖又は分枝鎖アシル基である。
この群において推奨される化合物は、１，２－ジヒドロキシプロピルブタノエート、２，３－ジヒドロキシプロピルブタノエート、１，３－ジ－ヒドロキシプロピルブタノエート、１，２－ジヒドロキシプロピルヘキサノエート、２，３－ジヒドロキシプロピルヘキサノエート、１，３－ジヒドロキシプロピルヘキサノエート、１，２－ジヒドロキシプロピルオクタノエート、１，３－ジヒドロキシプロピルオクタノエート、２，３－ジヒドロキシプロピルオクタノエート、１，２－ジヒドロキシプロピルデカノエート、１，３－ジヒドロキシプロピルデカノエート、及び、２，３－ジヒドロキシプロピルデカノエートである。
また、この脂肪族エステル又はエーテル化合物は、以下の式を有していてもよい。即ち、
（ａ） $CH_2OR_1CH_2OR_2$、
（ｂ） $CH_3CHOR_1CH_2OR_2$、
（ｃ） $CH_2OR_1(CHOR_2)_nCH_2OR_3$（ｎは１～４の整数）または、
（ｄ） $C((CH_2OR_1)_2CH_2OR_2CH_2OR_3)$である。
ここで、R_1、R_2及び／又はR_3は、それぞれ、上記したとおりである。
化合物が式（ａ）又は（ｂ）を有する上記タイプの、この発明の１つの実施例においては、R_1及び／又はR_2が、
（ｉ） 水素、
（ii） メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及び／又は、オクチルからなる群から選択された直鎖または分枝鎖アルキル、または、
（iii） ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、及び／又は、デカノイル等の、１～１５個の炭素原子を有する飽和脂肪族カルボン酸の直鎖又は分枝鎖アシル基である。
化合物が式（ｃ）又は（ｄ）を有する上記タイプの、この発明の別の実施例においては、R_1及び／又はR_2が、
（ｉ） 水素、
（ii） メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及び／又は、オクチルからなる群から選択された直鎖または分枝鎖アルキル、または、
（iii） ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、及び／又は、デカノイル等の、１～１５個の炭素原子を有する飽和脂肪族カルボン酸の直鎖又は分枝鎖アシル基であり、R_3が、
（ｉ） ブチル、ヘキシル、オクチル、及び／又は、デシルからなる群から選択された直鎖または分枝鎖アルキル、または、
（ii） ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、及び／又は、デカノイル等の、１～１５個の炭素原子を有する飽和脂肪族カルボン酸の直鎖又は分枝鎖アシル基である。
また、脂肪族エステル又はエーテル化合物は、式IIを有するものであってもよい。即ち、R_4COOR_5であり、
このとき、R_4は、

（ｉ）　水素、
（ii）　メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、及び／又はペンタデシル等の、１～１５個の炭素原子を有する直鎖又は枝分かれ（分枝）鎖アルキル、
（iii）　シクロプロピル、シクロペンチル、及び／又は、シクロヘキシル等の、３～１５個の炭素原子を有するシクロアルキル、または、
（iv）　ビニル、アリル、プロペニル、オクタジエニル、デセニル、ドデセニル、及び／又は、テトラデセニル等の２～１４個の炭素原子を有するアルケニルである。
上記の群（ｉ）～（iv）は、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アミノ、置換アミノ、アシルオキシ、又は、アシルアミンで置換されることもあれば、置換されないこともある。また、R_5は、
（ｉ）　水素、
（ii）　ナトリウム、及び／又は、カリウム等のカチオン、または、
（iii）　上記したようなR_4
である。
この化合物が使用されるこの発明の１つの推奨実施例においては、R_4はプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、及びデシルからなる群から選択され、R_5は
（ｉ）　水素、
（ii）　ナトリウム、及び／又は、カリウム等のカチオン、または、
（iii）　メチル、エチルまたはプロピル等の低級アルキル
である。
この発明によれば、この組成物における脂肪族エステル又はエーテル化合物の量はかなり少ない。このことは、患者の目から見れば、上記化合物による副作用あるいはその他の薬理作用が認められないので非常に好ましい。
必要な化合物量を表す１つの方法は、体重１ｋｇ当たりの重量を示すことである。最終的な配合物には、本発明化合物が、体重１ｋｇ当たり０．２～２００ｍｇ含まれていればよい。例えば、体重１ｋｇ当たり０．２～５０ｍｇの化合物が含まれていることが好ましく、最も好ましいのは、体重１ｋｇ当たり０．２～２０ｍｇの化合物が含まれていることである。
必要な化合物量を表す別の方法は、活性物質の重量、即ち、イノシトール燐酸の量当たりの重量を示すことである。最終的な配合物には、本発明化合物が、イノシトール燐酸１ｍｇ当たり０．１～１００ｍｇ含まれていればよい。例えば、イノシトール燐酸１ｍｇ当たり０．５～１０ｍｇの化合物が含まれていることが好ましく、最も好ましいのは、イノシトール燐酸１ｍｇ当たり０．５～５ｍｇの化合物が含まれていることである。
ここで、イノシトール燐酸という用語で表されているものは、例えば、ミオ－イノシトール、アロ－イノシトール、シス－イノシトール、カイロ－イノシトール、シロ－イノシトール、ムコ－イノシトール、ネオ－イノシトール又はエピ－イノシトール等のイノシトールの様々な異性体の燐酸エステル類からなるものである。最もよくみられるイノシトールの異性体は、ミオ－イノシトールである。
燐酸化（ｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌａｔｉｏｎ）の程度は、１つの燐酸基／イノシトール部分から６つの燐酸基／イノシトール部分までの範囲内で変化させることが出来る。
この発明によれば、イノシトール三燐酸の異性体を使用することが好ましく、最も好ましいのは、Ｄ－ミオ－イノシトール－１，２，６－三燐酸（IP_3）を使用することである。
この発明によれば、イノシトール燐酸は、大抵の場合、塩の形か、或いは、負電荷の幾つかのみがプロトン化されている形で存在している。この塩には、１つ或いはそれ以上のカチオンが様々に組み合わされた形で含まれていてもよい。カチオンの例としては、ナトリウムイオン及びカリウムイオンがある。
この発明による薬剤組成物は、無毒性で薬学的に許容できる従来のキャリヤ、アジュバン

ト及びビヒクルを含む剤形或いは配合物として、経口投与、局所投与、直腸内投与或いは吸入スプレーによる投与を行うことが出来る。推奨される投与方法は、経口投与である。経口使用の場合、この薬剤組成物は、カプセル剤、顆粒剤、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性懸濁液剤、分散可能な散剤、乳剤、シロップ剤、又は、エリキシル剤等の様々な形をとって存在しうる。この組成物が液体の形で存在する場合は、カプセル剤を利用することが好ましい。顆粒剤を使用する際は、これらの粒子の大きさは０．１５～２ｍｍであることが好ましい。顆粒剤は、薬剤組成物それ自体で構成してもよいし、或いは、この組成物と適切なフィラーとで構成してもよい。薬剤組成物を錠剤の形で使用する場合は、錠剤の重量を、５０～１５００ｍｇ、好ましくは５０～８００ｍｇ、最も好ましくは１００～５００ｍｇとすることが出来る。

経口使用のための配合物には、無毒性で薬学的に許容できる賦形剤と混合された活性成分を含有する錠剤がある。これらの賦形剤には、例えば、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、燐酸カルシウム又は燐酸ナトリウム等の不活性希釈剤；ジャガイモの澱粉又はアルギン酸等の造粒及び崩壊剤；澱粉、ゼラチン又はアラビアゴム等の結合剤；及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク等の潤滑剤などがある。錠剤は、コーティングされない場合もあれば、胃腸管内での分解及び吸収を遅らせることによって作用を長時間継続させるために、周知技術によりコーティングされる場合もある。例えば、グリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレート等の時間遅延材料を使用することができる。

また、経口使用のための配合物は、活性成分が、例えば、炭酸カルシウム、燐酸カルシウム又はカオリン等の不活性固形希釈剤と混合されているゼラチン製硬質カプセル剤、または、活性成分が、水、又は、例えばピーナッツ油、流動パラフィン又はオリーブ油等の油性媒体と混合されているゼラチン製軟質カプセル剤として与えることができる。

この発明の組成物を直腸内使用する場合には、代表的な剤形として、坐薬、直腸用ゼラチンカプセル剤（溶液及び懸濁液）及び浣腸剤又は微小浣腸剤（ｍｉｃｒｏ－ｅｎｅｍａｓ）（溶液及び懸濁液）がある。従って、通常の坐薬配合物においては、この発明の化合物のいずれか１つが、カカオ脂、エステル化脂肪酸、グリセリンで処理されたゼラチン等の薬学的に許容できる座薬のベース、及び、ポリエチレングリコール類及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルのような種々の水溶性或いは分散性のベースと組み合わされる。サリチレート類等の種々の添加剤又は界面活性剤を混合してもよい。

局所使用の場合は、この組成物を含有する、クリーム、軟膏、ゲル、溶液等が、この技術分野において知られている方法により使用される。

当然のことながら、この発明の化合物についての治療投薬量の範囲は、患者の体の大きさ及び患者が必要とする度合、及び、治療される特定の痛み又は疾患の症状によって変化しよう。

この発明による薬剤組成物の投与は、組み合わせた剤形で行ってもよいし、個別の剤形で行ってもよい。

また、上記したように、この発明は、非腸管外投与時の人間を含む哺乳動物におけるイノシトール燐酸のバイオアベイラビリティを向上させたイノシトール燐酸含有薬剤の調製に、少なくとも１つの、式Ｉ又はIIを有する脂肪族エステル又はエーテル化合物を使用することに関するものでもある。

この脂肪族エステル又はエーテル化合物は、上記したとおり、以下の式を有しうる。即ち、

Ａ．　$CH_2OR_1CHOR_2CH_2OR_3$

Ｂ．　$CH_2OR_1CH_2OR_2$

Ｃ．　$CH_3CHOR_1CH_2OR_2$

Ｄ．　$CH_2OR_1(CHOR_2)_nCH_2OR_3$

Ｅ．　$C((CH_2OR_1)_2CH_2OR_2CH_2OR_3)$

Ｆ．　R_4COOR_5

ここで、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及びｎは上記したとおりである。

この化合物は、ジヒドロキシプロピルブタノエート、ジヒドロキシプロピルヘキサノエート、ジヒドロキシプロピルオクタノエート及びジヒドロキシプロピルデカノエートからなる群から選択されることが好ましい。
イノシトール燐酸は、イノシトール三燐酸であることが好ましく、最も好ましいのは、そのイノシトール三燐酸がＤ－ミオ－イノシトール－１，２，６－三燐酸の場合である。
この発明の別の実施例は、上記の式Ａ～Ｆのいずれか１つを有する脂肪族エステル又はエーテル化合物と他の燐含有イノシトール誘導体からなる薬剤組成物に関するものである。
例えば、様々な種類のイノシトールのホスホネート類には、非腸管外投与後のバイオアベイラビリティを向上させる必要が生じる。この発明の更に別の実施例は、式Ａ～Ｆのいずれか１つを有する脂肪族エステル又はエーテル化合物とイノシトール燐酸及びイノシトールホスホネートの誘導体とからなる薬剤組成物に関するものである。この誘導体は、アルカノイル及びカルバモイル誘導体のように、イノシトール部分のヒドロキシル基がエステル化又はエーテル化されている化合物、又は、（単数又は複数の）燐酸基又はホスホネート基が更にエステル化されている化合物であってもよい。この発明の更に別の実施例は、カルボキシル及びスルホニル等の電荷を有する（ｃｈａｒｇｅｄ）別の基で誘導されたイノシトールと上記の式Ａ～Ｆのいずれか１つを有する脂肪族エステル又はエーテル化合物からなる組成物に関するものである。これらの実施例において使用される脂肪族エステル又はエーテル化合物は、上記したものと同じ群に属している。
また、この発明は、上記のように定義したバイオアベイラビリティよりも更に広い意味における細胞膜透過性を向上させることに関するものでもある。ある状況においては、イノシトール燐酸類またはその誘導体の種々の異性体の、細胞膜を通過するための能力を向上させることが出来るようにする必要がある。
このような例は、イノシトール燐酸又はその誘導体が異なる細胞内代謝径路に影響を及ぼすようにすることが望ましい場合である。これは、例えば、イノシトール燐酸化合物に基づく新しい薬剤を開発している場合としてもよい。別の例は、種々の細胞の信号システム（ｃｅｌｌｕｌａｒ　ｓｉｇｎａｌ　ｓｙｓｔｅｍｓ）に関する知識を更に調査する場合である。例えば、イノシトール燐酸類の異性体構造の幾つかが細胞内に存在していることが知られている。多くの場合、これらがどのように細胞の挙動に影響を及ぼすかをより詳しく明らかにするためには、細胞外の空間からこれらの物質を加えることが出来れば都合が良い。そうすれば、細胞の反応に影響する、作用性（ａｇｏｎｉｓｔｉｃ）又は拮抗性の化合物を生成するために、この知識を利用することが出来る。
上記したような脂肪族エステル又はエーテル化合物とイノシトール燐酸又はその誘導体とを組み合わせると、細胞膜を通過する透過が容易になるであろう。
別の場合としては、ヌクレオシドが細胞膜を通過して容易に輸送されるようにすることが望ましい場合がある。上記の脂肪族エステル又はエーテル化合物とヌクレオシドを組み合わせると、細胞膜の透過性を向上させることが出来よう。
更に、この発明は、イノシトール燐酸類及びその誘導体と同じ理由によってバイオアベイラビリティの小さい点が不都合である薬剤に使用することが出来る。このような応用の一つは、骨粗鬆症等の骨の異常及び異常なカルシウム代謝を特徴とする他の病気の治療に有用な、ビスホスホネート又はその誘導体と上記の脂肪族エステル又はエーテル化合物からなる薬剤組成物である。
ビスホスホネート又はその誘導体は、ヒドロキシエタンビスホスホネート、アミノエタンビスホスホネート、ジクロロメチレンビスホスホネート、メチレンビスホスホネート、及び、好ましくは、
１－ヒドロキシ－３－アミノプロパン－１，１－ビスホスホネート、
１－ヒドロキシ－６－アミノヘキサン－１，１－ビスホスホネート、
４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１，１－ビスホスホネート、
Ｎ－メチル－４－アミノ－１－ヒドロキシブチリデン－１，１－ビスホスホネート、
３－アミノ－１－ヒドロキシプロピリデン－１，１－ビスホスホネート、
１－ヒドロキシエチリデン－１，１－ビスホスホネート、

４－（ヒドロキシメチレン－ビスホスホネート）ピペリジン
からなる群から選択することが出来る。
別の応用は、高コレステロール濃度及びアテローム性動脈硬化症（粥状硬化症）等の心臓・血管の病気の治療に有用な、ビスホスホネート又はその誘導体と上記の脂肪族エステル又はエーテル化合物からなる薬剤組成物である。このビスホスホネート又はその誘導体は、アルキルビスホスホネート類、アルケニルビスホスホネート類、アルキニルビスホスホネート類、フェニルアルキルビスホスホネート類、及びフェノキシアルキルビスホスホネート類からなる群から選択することが出来る。
更に別の応用は、抗菌剤として有用な特定のビスホスホネートと上記の脂肪族エステル又はエーテル化合物からなる薬剤組成物である。この応用におけるビスホスホネートは、テトライソプロピルエテニリデンビスホスホネート及びジエチルジブチルエテニリデンビスホスホネート等のアルキルエテニリデンビスホスホネート類からなる群から選択される。
また、この発明は、抗ウィルス薬等の、バイオアベイラビリティが低い点が不都合である他の薬剤にも使用できる。このような応用の１つは、上記の脂肪族エステル又はエーテル化合物と、電荷を有する燐含有薬剤又は生物学的に活性の化合物、例えば、
ホスホノホルメート、
ホスホノアセテート、
３－アジドチミジン－５－ホスフェート、
９－（２－ホスホニルメトキシエチル）アデニン、
Ｓ－９－（３－ヒドロキシ－２－ホスホニルメトキシプロピル）－アデニン／シトシン、
２’，３’－ジデヒドロ－２，３－ジデオキシチミジン、
（２Ｒ，５Ｒ）－９－（２，５－ジヒドロ－５－ホスホノメトキシル）－２－フラニルアデノシン、及びその誘導体等とからなる薬剤組成物である。これらの組成物は、ＣＭＶ感染症、ＨＩＶ感染症、単純疱疹及びＢ型肝炎の治療に有用である。
また、この発明は、例えば、ヒドロキシホスホニルグルコースアミン誘導体のようなホスホリル化（ｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌａｔｅｄ）及びホスホニル化（ｐｈｏｓｐｈｏｎｙｌａｔｅｄ）糖残基、例えば、２’－デオキシ－５－フルオロウリジン－５’－ホスフェートのようなプリン及びピリミジンヌクレオチド及びその誘導体、及び、オリゴヌクレオチド及びその誘導体等の、低く制限されたバイオアベイラビリティを有する他の薬剤及び生物学的に活性な化合物に使用することもできる。当業者には、列挙した化合物により全てが網羅されているわけでなく、また、この発明がホスフェート又はホスホネート部分を含む他の薬剤及び生物学的に活性な化合物にも応用できることが理解されよう。
上記脂肪族エステル又はエーテル化合物は、３～１８個の炭素原子を含むことが好ましい。
また、この発明の幾つかの実施例においては、３～１８個の炭素原子を有する芳香族エステル又はエーテル化合物も利用することが出来るであろう。
この発明を、以下の実施例を参照して更に説明するが、この発明はこれによって制限されるものではない。
例１は、ジヒドロキシプロピルオクタノエートとＩＰ$_3$の混合物からなる薬剤組成物の生成を示すものである。例２及び例３は、経口投与後の２つの異なるジヒドロキシプロピルエステルとＩＰ$_3$のバイオアベイラビリティの測定を示すものである。

例１

２．０ｇのＤ－ミオ－イノシトール－１，２，６－三燐酸（ＩＰ$_3$）の５ナトリウム塩を、４．１ｇの２，３－ジヒドロキシプロピルオクタノエートと混合して、４モルの２，３－ジヒドロキシオクタノエート化合物／ＩＰ$_3$部分からなる組成物を生成した。

例２

経口投与後の、（例１により得られた）２，３－ジヒドロキシプロピルオクタノエートとＤ－ミオ－イノシトール－１，２，６－三燐酸（ＩＰ$_3$）の混合物からなる組成物のバイオアベイラビリティを、豚を用いた実験により求めた。５頭の豚にＩＰ$_3$のナトリウム塩を静脈注射し、注射してから０．２５時間、０．５時間、１時間、１．５時間、２時間、

４時間、６時間、及び、８時間が経過した後の血液サンプルを採集した。静脈注射して血流中に導入された物質の量を１００％として、これらの血液サンプルをIP_3含有量について分析し、これらの測定値を基準データの計算に使用した。
別の５頭の豚には、２，３－ジヒドロキシプロピルオクタノエートとIP_3の混合物からなる組成物を十二指腸内投薬（ｉｎｔｒａｄｕｏｄｅｎａｌ　ｄｏｓｉｎｇ）として与えた。これらの動物には、アトロピン（Ａｔｒｏｐｉｎ）による処理を行ってヒプノジル（Ｈｙｐｎｏｄｉｌ：登録商標）／セダペロン（Ｓｅｄａｐｅｒｏｎｅ：登録商標）を用いて麻酔をかけ、その後、開腹法を行った。血液サンプルを上記した時間間隔で採取し、IP_3の濃度を各サンプル毎に求めた。濃度対時間を示すグラフの曲線の下部の面積（ＡＵＣ）を計算し、この計算により得られた値と、この物質の静脈注射後のデータから同様の計算を行って得られた値とを比較すると、この特定の配合物についてのバイオアベイラビリティが得られる。
更に別の５頭の豚に、IP_3の５ナトリウム塩を経口投与した。血液サンプルを上記と同じ時間間隔で採集し、IP_3の濃度を求めた。同様の手順に従って、ＡＵＣを求めた。
以下のIP_3の濃度は、ナトリウム塩の静脈注射後、２，３－ジヒドロキシプロピルオクタノエートとIP_3からなる組成物の経口投与後、及び、ナトリウム塩の経口投与後のそれぞれにおいて得られたものである。

時間	IP_3 濃度（μM）		
	静脈注射 IP_3 のナトリウム塩	経口配合物 ２，３－ジヒドロキシプロピルオクタノエートとIP_3からなる組成物	経口配合物 IP_3 のナトリウム塩
0	0	0	0
0.25	53.7	24.0	-
0.5	40.0	20.2	0.6
1.0	21.6	13.2	0.5
1.5	12.1	11.2	0.5
2.0	9.3	8.6	0.6
4.0	2.6	2.8	0.4
6.0	1.1	1.1	0.4
8.0	0.6	0.5	0
基準化 ＡＵＣ（％）	100	58	3

２，３－ジヒドロキシプロピルオクタノエートとIP_3からなる経口配合物を使用した場合のIP_3のバイオアベイラビリティは、５８％であった。刺激性テストによれば、腸管の障壁には何の毒性の影響もないことがわかった。

例３

経口投与後の、２，３－ジヒドロキシプロピルブタノエートとIP_3の混合物からなる組

成物のバイオアベイラビリティを、例２に記載したのと同様の方法で求めた。５頭の豚にＩＰ$_3$の５ナトリウム塩の静脈注射を行い、これとは別の５頭の動物に、十二指腸内投薬として２，３－ジヒドロキシプロピルブタノエートとＩＰ$_3$の混合物からなる配合物を与えた。更に別の５頭の豚の群には、ＩＰ$_3$の５ナトリウム塩を経口投与した。血液サンプルを採集し、ＩＰ$_3$濃度を求めた。

以下のＩＰ$_3$濃度は、ナトリウム塩の静脈注射後、２，３－ジヒドロキシプロピルブタノエートとＩＰ$_3$からなる組成物の経口投与後、及び、ナトリウム塩の経口投与後のそれぞれにおいて得られたものである。

時間	ＩＰ$_3$ 濃度（μＭ）		
（時間）	静脈注射 ＩＰ$_3$ のナトリウム塩	経口配合物 ２，３－ジヒドロキシプロピルブタノエートとＩＰ$_3$ からなる組成物	経口配合物 ＩＰ$_3$ のナトリウム塩
0	0	0	0
0.25	53.7	2.8	-
0.5	40.0	4.2	0.6
1.0	21.6	4.0	0.5
1.5	12.1	3.8	0.5
2.0	9.3	1.7	0.6
4.0	2.6	0.8	0.4
6.0	1.1	0.6	0.4
8.0	0.6	0.1	0
基準化 ＡＵＣ （％）	100	23	3

２，３－ジヒドロキシプロピルブタノエートとＩＰ$_3$からなる経口配合物を使用した場合のＩＰ$_3$のバイオアベイラビリティは、２３％であった。刺激性テストによれば、腸管の障壁には何の毒性の影響もないことがわかった。

フロントページの続き

(72)発明者　レーンベリ，　ニコラ
スエーデン国　エス－２８４　００　ペルストルプ　クレーベルガータン　２８

審査官　大野　晃

(56)参考文献　特開平０１－２９４６３０（ＪＰ，Ａ）
特表平０５－５０３９１４（ＪＰ，Ａ）
特開昭５４－１６０７１３（ＪＰ，Ａ）
特開昭４９－０７１１２７（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９３／０１６７０５（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/66
A61K 47/14
C07F 9/117
CA(STN)
REGISTRY(STN)