

(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2005-523295

(P2005-523295A)

(43) 公表日 平成17年8月4日(2005.8.4)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**A61K 9/107**  
**A61K 9/66**  
**A61K 31/337**  
**A61K 45/00**  
**A61K 47/10**

F 1

A 61 K 9/107  
A 61 K 9/66  
A 61 K 31/337  
A 61 K 45/00  
A 61 K 47/10

テーマコード(参考)

4 C 076  
4 C 084  
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-572547 (P2003-572547)  
(86) (22) 出願日 平成15年2月28日 (2003.2.28)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年10月13日 (2004.10.13)  
(86) 國際出願番号 PCT/IB2003/001336  
(87) 國際公開番号 WO2003/074027  
(87) 國際公開日 平成15年9月12日 (2003.9.12)  
(31) 優先権主張番号 02290513.7  
(32) 優先日 平成14年3月1日 (2002.3.1)  
(33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)  
(31) 優先権主張番号 60/361,090  
(32) 優先日 平成14年3月1日 (2002.3.1)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504332517  
ノバガリ、ファルマ、エスティー  
NOVAGALI PHARMA SA  
フランス国エブリィ、バティマン、ジエナ  
ブニール、カトル、リュ、ピエール、フォ  
ンテーヌ、1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】難溶性薬剤の自己乳化型薬物送達システム

## (57) 【要約】

水への溶解度が低いかまたは水不溶性の1種類以上の治療薬と、ビタミンEと、プロピレングリコールおよびエタノールから選択される1種類の補助溶媒と、1種類以上の胆汁酸塩と、TPGSと、チロキサポールおよびポリオキシル水素化ヒマシ油から選択されるもう一つの界面活性剤とを含んでなる、自己微小乳化型薬物送達システムの形態の医薬組成物。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

水への溶解度が低いかまたは水不溶性の 1 種類以上の治療薬と、  
ビタミン E と、  
プロピレングリコールおよびエタノールから選択される 1 種類の補助溶媒と、  
1 種類以上の胆汁酸塩と、  
TPGS と、  
チロキサポールおよびポリオキシル水素化ヒマシ油から選択されるもう一つの界面活性剤と  
を含んでなる、自己微小乳化型薬物送達システムの形態の医薬組成物。

10

**【請求項 2】**

胆汁酸塩がデオキシコール酸ナトリウムである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3】**

デオキシコール酸ナトリウムが最終組成物の 1 ~ 40 % (w/w) である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4】**

ビタミン E が最終組成物の 2 ~ 6 % (w/w) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 5】**

治療薬が化学療法薬である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

**【請求項 6】**

化学療法薬がタキソイドである、請求項 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 7】**

タキソイドが、パクリタキセル、ドセタキセル、それらの誘導体、類似体およびプロドラッグから選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。

**【請求項 8】**

タキソイドがパクリタキセルである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

パクリタキセルの相対比が 0.5 ~ 4 % (w/w) である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

30

**【請求項 10】**

パクリタキセルの相対比が 3 % (w/w) である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

少なくとも 1 種類の治療薬を含んでなり、ビタミン E、TPGS およびポリオキシル水素化ヒマシ油の相対比がそれぞれ、全油相の 10 ~ 60、40 ~ 90 および 10 ~ 80 (w/w) である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

ビタミン E、TPGS およびポリオキシル水素化ヒマシ油の相対比がそれぞれ、全油相の 10 ~ 45、10 ~ 65 および 10 ~ 60 (w/w) である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

40

**【請求項 13】**

ビタミン E、TPGS、デオキシコール酸ナトリウムおよびチロキサポールの相対比がそれぞれ、全油相の 2 ~ 6、5 ~ 60、1 ~ 40 および 5 ~ 70 (w/w) である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

ビタミン E、TPGS、デオキシコール酸ナトリウムおよびチロキサポールの相対比がそれぞれ、全油相の 3 ~ 5、20 ~ 35、2 ~ 20 および 20 ~ 40 (w/w) である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

プロピレングリコールの相対比が最終処方物の 0 ~ 50 % (w/w) の範囲であり、好

50

ましくは 20% (w/w) であり、かつ、エタノールの相対比が最終処方物の 5~50% (w/w) の範囲であり、好ましくは 30% (w/w) である、請求項 1~14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

請求項 1~15 のいずれか一項に記載の自己乳化型組成物と、医薬賦形剤とを含んでなる、医薬投与形態。

**【請求項 17】**

経口投与に適する、請求項 16 に記載の医薬投与形態。

**【請求項 18】**

組成物が軟質または硬質のゼラチンカプセルにカプセル化されてなる、請求項 17 に記載の経口用医薬投与形態。 10

**【請求項 19】**

組成物が液状の油性製剤である、請求項 18 に記載の経口用医薬投与形態。

**【請求項 20】**

タキソイド感受性疾患の治療に有用な医薬品を製造するための、請求項 1~19 のいずれか一項に記載の自己微小乳化型組成物の使用。

**【請求項 21】**

バイオアベイラビリティー増進薬および / または別の抗癌薬と同時にまたはそれらの前に受け取る患者に投与するための、請求項 20 に記載の使用。

**【発明の詳細な説明】**

**【発明の背景】**

**【0001】**

**発明の分野**

本発明は、薬学賦形剤処方物に関し、更に詳細には、難水溶性薬剤 (poorly water soluble drugs) の吸収、特にタキソイドの経口吸収を高める薬学プレエマルション賦形剤に関する。

**【0002】**

**背景技術**

幾つかの薬剤の臨床使用は、薬剤を人体の治療ターゲットに輸送する目的で薬物送達システムが開発されている場合にのみ可能である。この問題は、直接注射が不可能な水不溶性または難水溶性化合物については特に重要である。 30

**【0003】**

難水溶性の治療物質の若干の例は下記のようなものである： パルミトイクリゾキシン、ペンクロメジン、ビタミン A およびその誘導体 (レチン酸、イソトレチノインなど)、タモキシフェン、エトポシド、カンポテシン (Camptothecin)、ナベルビン、バルブロ酸、タクロリムス、シロリムス (ラパマイシン)、サイクロスボリン A、クラリトロマイシン (Clarithromycin)、テストステロン、エストラジオール、プロゲステロン、シプロフロキサシン、フェノフィブレート、ベンザフィブレート、アジトロマイシン、イトラコナゾール、ミコナゾール、プロポフォール、ブリモニジン、ラタノプロスト、およびパクリタキセル。

**【0004】**

パクリタキセルは、最もよく知られているタキソイドの一つであり、チューブリン動態を崩壊させる。これは、胸部、肺、頭部および頸部、膀胱、および白金不応性卵巣癌などの広汎な種類の腫瘍に対して有意な臨床活性を有する (E.K. Rowinsky, 「タキソイド類の抗微小管化学療法薬の開発および臨床的有用性」 Annu Rev Med. 48: 353-74 (1997))。しかしながら、パクリタキセルの治療指数は低い。これは、嵩のある伸長融合環系並びに多数の疎水性置換基であって、これを水に難溶性にする (1 μg / ml) ものを有する複雑なジテルペノイド生成物であり、重大な処方上の問題を生じる (R.T. Liggins, W.L. Hunter, H.M. Burt, 「パクリタキセルの固体状態での特性決定」 J Pharm Sci. 86: 1458-63 (1997))。これは疎液性が高く、大豆油のような親油性溶媒中のパクリタキセルの溶解 40

度は極めて低く、処方を考慮した単純な水中油エマルションを用いることができない。市販品であるタキソール（商標）は、現在エタノールとポリオキシエチル化ヒマシ油の混合物で全身投与の目的で処方され、後者は薬剤自身よりはむしろ薬剤関連過敏反応の主な原因であると思われる（R. E. Gregory, A.F. De Lisa. 「パクリタキセル：不応性卵巣癌の新規な抗腫瘍薬」 Clin Pharm. 12: 401-15 (1993)）。更に、ポリオキシエチル化ヒマシ油は、パクリタキセルの非線形薬物動態をも引き起こす（A. Sparreboom, O. van Tellingen, W.J. Nooijen, J.H. Beijnen. 「マウスでのパクリタキセルの非線形薬物動態は薬学ビヒクルCremophor ELから生じる」 Cancer Res. 56: 2112-5 (1996); O. van Tellingen, M.T. Huizing, V.R. Panday, J.H. Schellens, W.J. Nooijen, J.H. Beijnen. 「Cremophor ELは患者におけるパクリタキセルの（擬似）非線形薬物動態を引き起こす」 Br J Cancer 81: 330-5 (1999)）。

#### 【0005】

実際の商業的製品の副作用を減少させるための現行の方法は、主としてポリオキシエチル化ヒマシ油を欠いている処方物の開発に集中している。ナノ粒子（R. Cavalli, O. Caputo, M.R. Gasco. 「パクリタキセルを含む固体の脂質ナノ球体の調製および特性決定」 Eur J Pharm Sci. 10: 305-9 (2000); S.S. Feng, G.F. Huang, L. Mu. 「生物分解性ポリマーナノ球体：抗癌薬パクリタキセル（タキソール）の臨床投与のための系」 [方法の引用] Ann Acad Med Singapore. 29: 633-9 (2000)）、リポソーム（P. Crosasso, M. Ceruti, P. Brusa, S. Arpicco, F. Dosio, L. Cattel. 「立体的に安定化したパクリタキセルを含むリポソームの調製、特性決定および特性」 J Controlled Release. 63: 19-30 (2000); A. Sharma, R.M. Straubinger. 「新規なタキソール処方物：タキソールを含むリポソームの調製および特性決定」 Pharm Res. 11: 889-96 (1994)）、水溶性プロドラッグ（J.M. Terwogt, B. Nuijen, W.W.T.B. Huinink, J.H. Beijnen. 「パクリタキセルの代替処方」 Cancer Treat Rev. 23: 87-95 (1997); A. Pendri, C.D. Conover, R.B. Greenwald. 「ポリ(エチレンギリコール)に接合したパクリタキセル-2'-グリシネートの抗腫瘍活性：水溶性プロドラッグ」 Anticancer Drug Des. 13: 387-95 (1998)）、エマルション（P.P. Constantines, K.J. Lambert, A.K. Tustian, B. Schneider, S. Lalji, W. Ma, B. Wentzel, D. Kessler, D. Worah, and S.C. Quay. 「パクリタキセルの濾過滅菌可能なエマルションの処方開発および抗腫瘍活性」 Pharm Res. 17: 175-82 (2000); B.B. Lundberg. 「パクリタキセル（タキソール）の非経口投与のための両親媒性ポリエチレンギリコールでコーティングしたサブミクロン脂質エマルション」 J Pharm Pharmacol. 49: 16-21 (1997); P. Kan, Z.B. Chen, C.J. Lee, I.M. Chu. 「パクリタキセル送達系としてのノニオン性界面活性剤/リン脂質o/wエマルションの開発」 J Controlled Release. 58: 271-8 (1999), P. Simamora, R.M. Dannenfelser, S.E. Tabibi, S.H. Yalkowsky. 「パクリタキセルの静脈内投与のためのエマルション処方物」 PDA J Pharm Sci Technol. 52: 170-2 (1998)）、および微小球（R.T. Liggins, S. D'Amours, J.S. Demetrick, L.S. Machan, H.M. Burt. 「外科治療および腫瘍細胞溢流後の腹腔内癌腫症の予防のためのパクリタキセル装填ポリ(L-乳酸)微小球」 [方法の引用] Biomaterials. 21: 1959-69 (2000); Y.M. Wang, H. Sato, I. Adachi, I. Horikoshi. 「新規な抗癌薬であるタキソールのターゲッティング送達のためのポリ(乳酸-グリコール酸)微小球の調製および特性決定」 Chem Pharm Bull (Tokyo). 44: 1935-40 (1996)）のような代替システムを用いてパクリタキセルを送達する目的で、幾つかの試みがなされてきた。しかしながら、現在のところは、成功は限定的なものに過ぎない。これらの代替物のいずれも、臨床応用におけるポリオキシエチル化ヒマシ油から構成されるビヒクルに取って代わる段階には達していない。

#### 【0006】

ポリオキシエチル化ヒマシ油から生じる過敏反応を克服するもう一つの方法は、ポリオキシエチル化ヒマシ油が経口吸収されないので、その存在下であっても、パクリタキセルの経口処方物をデザインすることであることができる（J.M.M. Terwogt, M.M. Malingre, J.H. Beijnen, W.W.B. Huinink, H. Rosing, F.J. Koopman, O. van Tellingen, M. Swart, and J.H.M. Schellens. 「経口用サイクロスポリンAの同時投与により、パクリタキセ

10

20

30

40

50

ルを用いる経口治療が可能になる」*Clin Cancer Res.* 5: 3379-84 (1999)。従って、パクリタキセルの経口投与は、ビヒクル物質であるポリオキシエチル化ヒマシ油によって引き起こされる副作用を予防し、静脈内投与と比較して、外来患者が頻繁に診療所に行く必要がなくなり且つ長期投与が一層容易になるといった追加の利益が提供される (R.T. Dorr. 「希釈剤Cremophor ELの薬理学および毒物学」*Ann Pharmacother.* 28: S11-4 (1994))。しかしながら、前臨床研究は、パクリタキセルが経口投与後には余り吸収されず、パクリタキセルの経口投与後のヒトでの全身的バイオアベイラビリティーは6%未満であることが示唆されている (J.M.M. Terwogt, M.M. Malingre, J.H. Beijnen, W.W.B. Huinink, H. Rosing, F.J. Koopman, O. van Tellingen, M. Swart, and J.H.M. Schellens. 「経口用サイクロスボリンAの同時投与により、パクリタキセルを用いる経口治療が可能になる」*Clin Cancer Res.* 5: 3379-84 (1999))。パクリタキセルの経口バイオアベイラビリティーが不十分であることを説明する目的で提案された説明は、多くの要素からなっている。最も適当な説明は、膜結合薬剤流出ポンプP - 糖タンパク質 (P - g p)に対するその親和性、シトクロムP 450による代謝、および難水溶性である (R.T. Liggins, W.L. Hunter, H.M. Burt. 「パクリタキセルの固体状態での特性決定」*J Pharm Sci.* 86: 1458-63 (1997); J. van Asperen, O. van Tellingen, A. Sparreboom, A.H. Schinkel, P. Borst, W.J. Nooijen, and J. H. Beijnen. 「P-糖タンパク質遮断薬SDZ PSC 833を投与したマウスでのパクリタキセルの経口バイオアベイラビリティーの増加」*Br J Cancer.* 76: 1181-3 (1997); C.D. Britten, S.D. Baker, L.J. Denis, T. Johnson, R. Drengler, L.L. Siu, K. Duchin, J. Kuhn, and E.K. Rowinsky. 「経口パクリタキセルおよび併用サイクロスボリンA: パクリタキセルへの全身暴露に臨床的に関連するターゲッティング」*Clin Cancer Res.* 6: 3459-68 (2000))。パクリタキセルをP - g p阻害薬と共に投与するときに、この薬剤の経口バイオアベイラビリティーを大幅に改良することができることを動物および患者の両方で明らかにするために、多くの研究が行われてきた (R.T. Dorr. 「希釈剤Cremophor ELの薬理学および毒物学」*Ann Pharmacother.* 28: S11-4 (1994); J. van Asperen, O. van Tellingen, A. Sparreboom, A.H. Schinkel, P. Borst, W.J. Nooijen, and J. H. Beijnen. 「P-糖タンパク質遮断薬SDZ PSC 833を投与したマウスでのパクリタキセルの経口バイオアベイラビリティーの増加」*Br J Cancer.* 76: 1181-3 (1997); C.D. Britten, S.D. Baker, L.J. Denis, T. Johnson, R. Drengler, L.L. Siu, K. Duchin, J. Kuhn, and E.K. Rowinsky. 「経口パクリタキセルおよび共存サイクロスボリンA: パクリタキセルへの全身暴露に臨床的に関連するターゲッティング」*Clin Cancer Res.* 6: 3459-68 (2000))。周知の免疫抑制薬であるサイクロスボリンA (CsA) は、パクリタキセル経口吸収を高めるための最も有望なP - g p阻害薬の一つであることが示された (J.M.M. Terwogt, M.M. Malingre, J.H. Beijnen, W.W.B. Huinink, H. Rosing, F.J. Koopman, O. van Tellingen, M. Swart, and J.H.M. Schellens. 「経口用サイクロスボリンAの同時投与により、パクリタキセルを用いる経口治療が可能になる」*Clin Cancer Res.* 5: 3379-84 (1999); C.D. Britten, S.D. Baker, L.J. Denis, T. Johnson, R. Drengler, L.L. Siu, K. Duchin, J. Kuhn, and E.K. Rowinsky. 「経口パクリタキセルおよび共存サイクロスボリンA: パクリタキセルへの全身暴露に臨床的に関連するターゲッティング」*Clin Cancer Res.* 6: 3459-68 (2000))。CsAは登録医薬品であり、従って臨床研究の目的で一層容易に入手することができる。しかしながら、長期間の経口投与を目的とするCsAの使用はその免疫抑制副作用によって妨げられ、ほとんどが化学療法のために既に免疫欠損している癌患者での長期間使用にはこの化合物が余り適さなくなることがある。

#### 【0007】

最近、油状生成物と界面活性剤の等方性混合物からなる自己乳化型薬物送達システム (SEDDS) が、難吸収性の疎水性および/または親油性薬剤の経口有効性を有意に改良することができる事が報告された (T. Gershoni, S. Benita. 「親油性薬剤の経口吸収を改良するための自己乳化型脂質処方物」*Eur J Pharm Biopharm.* 50: 179-88 (2000))。SEDDSは、天然または合成油、界面活性剤、および1種類以上の疎水性溶媒および

10

20

30

40

50

補助溶媒から構成されている。S E D D S の主な特徴は、水相で希釈した後に緩やかに攪拌することによって微細な水中油エマルションまたはマイクロエマルションを形成することができる。これらの処方物は消化管腔で分散して、消化液で希釈されて、マイクロエマルションまたは微細なエマルションを形成することができる。非絶食イヌでのイン・ビトロ吸収研究では、S E D D S は任意の他の投薬形態の薬剤より少なくとも3倍大きな親油性ナフタレン誘導体のC<sub>m</sub>a<sub>x</sub>およびAUCを誘発する(N.H. Shah, M.T. Carvajal, C.I. Patel, M.H. Infeld, A.W. Malick.「親油性薬剤のイン・ビトロ溶解および経口吸収を改良するためのポリグリコール化グリセリドを含む自己乳化型薬物送達システム(SEDDS)」Int J Pharm. 106: 15-23 (1994))。ラットでのオントゾラスト(ontazolast)は、総ての脂質を基剤とする処方物で有意に増加した(D.J. Hauss, S.E. Fogal, J.V. Ficorilli, C.A. Price, T. Roy, A.A. Jayaraj, and J.J. Kierns.「難水溶性LTB4阻害薬のバイオアベイラビリティーおよびリンパ輸送を改良するための脂質を基剤とする送達システム」J Pharm Sci. 87: 164-9 (1998))。マイクロエマルションを用いて、薬剤可溶化／溶解および／またはC<sub>s</sub>Aなどの難吸収薬剤の腸管吸収(経直腸)の改良に好結果を得た(P.P. Constantinides.「薬剤溶解および経口吸収を改良するための脂質マイクロエマルション：物理的および生物薬剤学的側面」Pharm Res. 12: 1561-72 (1995); S. Tenjarla.「マイクロエマルション：概観および薬学的応用」Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 16: 461-521 (1999))。

10

20

30

40

50

### 【発明の概要】

#### 【0008】

本発明の目的は、デオキシコール酸ナトリウムのような胆汁酸塩を含んでなる自己微小乳化型薬物送達システム(self micro-emulsifying drug delivery system)の形態の医薬組成物を提供することである。

#### 【0009】

本発明は、

水への溶解度が低いかまたは水不溶性の1種類以上の治療薬と、

ビタミンEと、

プロピレングリコールおよびエタノールから選択される1種類の補助溶媒と、

1種類以上の胆汁酸塩、例えばデオキシコール酸ナトリウムと、

TPGSと、

チロキサポールおよびポリオキシル水素化ヒマシ油から選択されるもう一つの界面活性剤と

を含んでなる、医薬組成物に関する。

### 【発明の具体的説明】

#### 【0010】

有利な態様において、胆汁酸塩はデオキシコール酸ナトリウムである。

#### 【0011】

もう一つの有利な態様において、1種類以上の胆汁酸塩は最終組成物の1～40%(w/w)である。例えば、デオキシコール酸ナトリウムは最終組成物の1～40%(w/w)である。

#### 【0012】

もう一つの有利な態様において、ビタミンEは最終組成物の2～6%(w/w)である。

#### 【0013】

本発明によれば、治療薬は生物活性を有し且つ油相に可溶性である任意の化合物である。上記治療薬は、抗生素質、鎮痛薬、抗鬱薬、抗精神病薬、ホルモンまたは化学療法薬であることができる。

#### 【0014】

タキソイドのような薬剤、すなわちパクリタキセル、ドセタキセル、それらの誘導体、類似体およびプロドラッグが好ましい。

## 【0015】

本発明による好ましい組成物は、相対比が0.5~4% (w/w)、好ましくは3% (w/w)のパクリタキセルを含む。

## 【0016】

本発明による好ましい医薬組成物は、ビタミンE、D- - -トコフェリルポリエチレングリコールスクシネート1000 (TPGS)、ポリオキシル水素化ヒマシ油、および少なくとも1種類の治療薬を含むエマルションを含んでなり、ビタミンE、TPGSおよびポリオキシル水素化ヒマシ油の相対比はそれぞれ全油相の10~60、40~90、10~80 (w/w)であり、更に好ましくは10~45、10~65および10~60である。

10

## 【0017】

本発明による好ましい医薬組成物は、ビタミンE、TPGS、デオキシコール酸ナトリウムおよびチロキサポール (Tyloxapol) を全油相に対する相対比がそれぞれ2~6、5~60、1~40および5~70 (w/w)で含んでいる。

## 【0018】

更に好ましくは、ビタミンE、TPGS、デオキシコール酸ナトリウムおよびチロキサポールの相対比は、それぞれ全油相の3~5、20~35、2~20および20~40% (w/w)である。

## 【0019】

補助溶媒に関しては、プロピレングリコールの相対比は最終処方物の0~50% (w/w)の範囲であり、好ましくは20% (w/w)であり、エタノールの相対比は最終処方物の5~50% (w/w)の範囲であり、好ましくは30% (w/w)である。

20

## 【0020】

本発明による組成物は医薬賦形剤と結合させて投薬形態を形成することができ、これは動物またはヒトに血管内、経口、筋肉内、経皮および皮下経路で投与することができる。特に、本発明によるエステルはとりわけ、腹腔内、動脈内、関節内、カプセル内、頸管内、頭蓋内、管内、硬膜内、病変内、眼内、小室内、腰椎内、壁内、手術時、矢状縫合、複数内 (intra-plural)、肺内、脊髄内、胸内、気管内、鼓膜内、子宮内、心室内、または経皮の経路のいずれかによって投与することができ、または適当なエアゾールプロペラントを用いて噴霧することができる。

30

## 【0021】

本発明による微小乳化型組成物は、癌、腫瘍、カポジ肉腫、悪性腫瘍、組織損傷に二次的な制御されない組織または細胞増殖、およびパクリタキセルおよびドセタキセルのようなタキソイドおよびこれらのプロドラッグおよび誘導体に関連した任意の他の疾病状態のような様々な疾患の治療に用いることができる。経口パクリタキセル、ドセタキセル、他のタキソイド、およびそれらのプロドラッグおよび誘導体を用いて特に効果的に治療することができる癌の種類としては、肝細胞癌および肝臓転移、消化管、脾臓、前立腺および肺の癌、およびカポジ肉腫が挙げられる。本発明により経口投与されるこれらの活性薬で効果的に治療することができる非癌性疾病状態の例は、組織損傷に二次的な制御されない組織または細胞増殖、腎多囊胞病、炎症性疾患（例えば、関節炎）、およびマラリアである。

40

## 【0022】

新規組成物は、任意の既知医薬の経口投与形態で投与することができる。例えば、処方物を軟質または硬質のゼラチンカプセルにカプセル化または液体油状製剤の形態で投与することができる。それぞれの投薬形態としては、組成物の本質的成分とは別に、通常の医薬賦形剤、希釈剤、甘味料、フレーバー剤、着色料、および経口投与を目的とする投薬形態に規則的に含まれる任意の他の不活性成分が挙げられる（例えば、「レミントンの薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」, 第17版, 1985年を参照されたい）。

## 【0023】

経口投薬形態に含まれるターゲット薬剤のそれぞれの正確な量は、患者の年齢、体重、

50

疾患および健康状態によって変化する。

【0024】

本発明の経口処方物の幾つかは、単独で投与するときにタキソイド活性成分の治療血中レベルを提供することができるが、タキソイド感受性疾患状態にかかっている哺乳類患者（特に、ヒト患者）を治療するための本発明の有利な方法は、経口バイオアベイラビリティー増進薬の少なくとも1回投与量の投与と同時にタキソイドターゲット薬を含む経口処方物投与することである。哺乳類患者を治療するための本発明の他の有利な方法は、カルボプラチニンのような別の抗腫瘍薬などと同時にまたは別個にタキソイドターゲット薬を含む経口処方物を投与することである。

【0025】

パクリタキセル、その誘導体、類似体およびプロドラッグ、および他のタキソイドの経口投与のための本発明の方法の好ましい態様は、損なわれていないターゲット薬の血流への吸収の量を増加させる目的で、経口投与と同時またはその前に、または経口投与と同時にその前にヒト患者に経口吸収またはバイオアベイラビリティー増進薬を経口投与することを含んでなる。

【0026】

本発明の様々な利点は、下表、図面および例により容易に理解されるであろう。

【実施例】

【0027】

例1：水で1:10に希釈した後のパクリタキセルエマルションの特性決定

20

1. 材料および方法

1.1 材料

純度が99.34% (w/w) (HPLC) のパクリタキセル（分子量853）は、Farmachem (Lugano, スイス) から購入した。ビタミンE、デオキシコール酸ナトリウム塩 (DOC-Na) およびチロキサポールは、Sigma (St. Louis, MO, 米国) から購入した。D-トコフェリルポリエチレングリコールスクシネット1000 (TPGS) は、Eastman Chemical (Kingsport, TN, 米国) から提供を受けた。エタノールはSDS (Pepin, 仏国) から購入した。総ての溶媒は、HPLC等級であった。

【0028】

1.2 方法

30

1.2.1 ポリオキシル水素化ヒマシ油を含むパクリタキセルSEDDSの調製

プランク処方物は、ビタミンE、TPGS、ポリオキシル水素化ヒマシ油、DOC-Na、およびプロピレングリコールからなっていた。パクリタキセルを秤量して、プランク処方物に加え、十分に混合して透明な均質混合物を形成した。パクリタキセルエマルションは、SEDDSを蒸留水で1:10に希釈した後に形成することができる。三相ダイアグラム研究 (S. Watnasirichaikule, N.M. Davies, T. Rades, I.G. Tucker. 「生体適合性マイクロエマルションから生物分解性インスリンナノカプセルの調製」 Pharm Res. 17: 684-9 (2000); M. Trotta, E. Ugazio, M.R. Gasco. 「レシチンを素材とするマイクロエマルションの擬似三相ダイアグラム：ものアルキルホスフェートの影響」 J Pharm Pharmacol. 47: 451-4 (1995)) を行い、0.5~2.5% (w/w) の範囲の様々な濃度のパクリタキセルを含む最適SEDDSを同定した。この三相ダイアグラム研究では、ビタミンE、TPGSおよびポリオキシル水素化ヒマシ油濃度を変化させ、DOC-Naおよびプロピレングリコール濃度は総ての組成物でそれぞれ10および20% (w/w) の一定にした。それぞれの賦形剤についてダイアグラムに示された値は常に全組成物からの百分率で計算したが、これは実際には最終組成物の70%に過ぎなかった。

40

【0029】

1.2.2 チロキサポールを用いるパクリタキセルSEDDSの調製

ビタミンEとTPGSを混合し、DOC-Naを一度に加える。一方、チロキサポールとエタノールを混合し、パクリタキセルをこの混合物に溶解させる。薬剤を含むチロキサポールとエタノールの混合物を、ビタミンE-TPGS-DOC-Na混合物に加えて、

50

透明で均質な油状混合物を生成させる。パクリタキセルエマルションは、S E D D S を蒸留水で希釈することによって生成させることができる。

#### 【0030】

三相ダイアグラム研究は、上記で開示した通りに行つた。擬似三相ダイアグラム研究では、D O C - N a、T P G S およびチロキサポール濃度を変化させ、エタノール、ビタミンE およびパクリタキセル濃度を総ての組成物で一定のマーカーにした。それぞれの賦形剤についてダイアグラムに示された値は、常に三賦形剤の合わせたものからの百分率で計算した。この合わせたものは最終組成物の62%であるが、エタノール、ビタミンE およびパクリタキセルは38%である。

#### 【0031】

##### ・液滴径

エマルションは、パクリタキセルS E D D S を蒸留水で1:10に希釈した後に生成した。生成エマルションの液滴径はCoulter(商標) Model N<sub>4</sub> SD (FL, 米国)を用いてP C S法によって測定した。

##### ・電位

S E D D S を水で1:10に希釈した後に生成するエマルションの電位は、Malvern Zetasizer 3000 (Malvern, 英国)によって測定した。

#### 【0032】

##### ・安定性検討

0.5、1.0、1.5、2.0、2.5および3% (w/w) パクリタキセルを含む1.2.1で得た最適S E D D S 処方物を調製した。マイクロエマルションは予め加温した蒸留水(37℃)で1:10に希釈した後に生成し、次に37℃で保管してパクリタキセルの沈澱の可能性を観察した。4および25℃での0.5~3% (w/w) パクリタキセルを含むS E D D S におけるパクリタキセルの化学的安定性を、分析用HPLC法を用いて観察した(M. Andreeva, P.D. Ledmann, L. Binder, V.W. Armstrong, H. Meden, M. Binder, M. Oellerich.「ヒト血清中のパクリタキセル(タキソール)の測定のための簡単で信頼性のある逆相高性能液体クロマトグラフィー法」Ther Drug Monit. 19: 327-32 (1997); A. Sharma, W.D. Conway, R.M. Straubinger.「マウス血漿中のタキソールの逆走行性能液体クロマトグラフィー測定」J Chromatogr B Biomed Appl. 655: 315-9 (1994))。

#### 【0033】

##### 2. 結果

###### 2.1 S E D D S の調製

###### 2.1.a ポリオキシル水素化ヒマシ油を含むS E D D S

図1aは、三相ダイアグラムの陰を付けた領域Aの1.25%パクリタキセル、10%D O C - N aおよび20%プロピレングリコールを含む処方物が水で1:10に希釈した後にマイクロエマルションおよび/またはミセル溶液を生成することができることを示している。生成するマイクロエマルションまたはミセル溶液は、少なくとも6ヶ月間物理的に安定なままでいることができ、パクリタキセルの沈澱を生じない。領域Aの中央に位置したビタミンE (28.5% w/w)、T P G S (43.0% w/w) およびポリオキシル水素化ヒマシ油 (28.5% w/w) を合わせたものを、最適処方物として選択した。従って、対応する最適プランク処方物は、ビタミンE (20)、T P G S (30)、ポリオキシル水素化ヒマシ油 (20)、D O C - N a (10) およびプロピレングリコール (20) (% , w/w) からなっていた。

#### 【0034】

水で希釈(1:10)した後の領域Bに位置する処方物はマイクロエマルションまたはマイクロエマルションまたはミセル溶液を形成するが、パクリタキセルは6時間以内に沈澱した。

#### 【0035】

領域Cに位置した処方物は、主要な液滴径が100nmを上回るエマルションまたは不

10

20

30

40

50

透明分散液を形成することができるが、パクリタキセルの沈澱は6時間以内には見られなかつた。

#### 【0036】

パクリタキセルS E D D Sで用いたビタミンEは、S E D D Sを水相で希釈した後に生成するマイクロエマルション中に油相を形成する。ビタミンEは、パクリタキセルのS E D D Sへの組込みを改良して安定なマイクロエマルションを形成するだけでなく、フリーラジカルを消滅させることによる有益な保護効果を生じることもできる(K. Kline, W. Y u, B.G. Sanders.「ビタミンE: 腫瘍細胞増殖阻害薬としての作用機序」J Nutr. 131:161 S-163S (2001))。更に、水溶性界面活性剤であるT P G SはP-gp流出システムを阻害し、従ってパクリタキセルの経口吸収の向上に有益な効果を有する(R.J. Sokol, et al. 「水溶性ビタミンEによる肝臓移植後的小児におけるサイクロスボリン吸収の改良」Lancet. 338: 212-4 (1991); およびJ.M. Dintaman, J.A. Silverman.「Inhibition of P-glycoprotein by D-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート(TPGS)によるP-糖タンパク質の阻害」Pharm Res. 16: 1550-6 (1999))。

#### 【0037】

##### 2.1.b. チロキサポールを含むS E D D S

図1bは、三相ダイアグラムの灰色領域Aの3%パクリタキセル、5%ビタミンEおよび30%エタノールを含む処方物が水で1:10に希釈した後にマイクロエマルションおよび/またはミセル溶液を生成することができることを示している。生成するマイクロエマルションまたはミセル溶液は、液滴径が1~10nmの範囲であり、少なくとも2時間物理的に安定なままでいることができ、パクリタキセルの沈澱を生じない。領域Aの中央附近に位置したT P G S (20~35% w/w)、デオキシコール酸ナトリウム(2~20% w/w)およびチロキサポール(20~40% w/w)を合わせたものを、最適処方物として選択した。

#### 【0038】

水で希釈(1:10)した後の三相ダイアグラムの暗灰色領域Bに位置した処方物は、液滴径が40~400nmの範囲のサブミクロンエマルションを形成し、パクリタキセルは少なくとも2時間沈澱しない。

#### 【0039】

##### 2.2 物理化学的特性決定

##### 2.2.a. ポリオキシル水素化ヒマシ油を含むS E D D S

パクリタキセルS E D D S (1.25% w/w)を蒸留水で1:10に希釈した後、生成するマイクロエマルションの液滴径は単峰形の結果については $31.5 \pm 4.0\text{ nm}$ であり、SDP重量の結果については $1.0 \pm 0.4\text{ nm}$ であった。生成するマイクロエマルションは負に帯電し、電位値は $-45.5 \pm 0.5\text{ mV}$ であった。

#### 【0040】

##### 2.2.b. チロキサポールを含むS E D D S

パクリタキセルS E D D Sを蒸留水で1:10に希釈した後(3% w/w)、生成するマイクロエマルションの液滴径は $0.95 \pm 0.09\text{ nm}$ であった。

#### 【0041】

##### 2.3 安定性検討

様々な濃度のパクリタキセルを含む最適S E D D Sを1:10に希釈した後、生成するマイクロエマルションからの薬剤の沈澱はS E D D S中のパクリタキセルの初期濃度によって変化した。マイクロエマルション中のパクリタキセルの物理的安定性は、S E D D S処方物のパクリタキセル濃度の増加と共に減少した。パクリタキセル濃度が1.25% w/w未満のときには、沈澱時間は6時間を上回った。濃度が0.5% w/wのときには、沈澱は6ヶ月を上回る期間見られなかった。パクリタキセル濃度が1.5% w/wより高いときには、薬剤は生成するマイクロエマルションから容易に沈澱した。濃度を2.5% w/wまで上昇させたときには、沈澱時間は約2時間であった。

#### 【0042】

10

20

30

40

50

予備的化学的安定性の検討では、負に帯電した S E D D S でのパクリタキセルは 4 および 25 で安定であることを示した。4 および 25 における S E D D S の薬剤含量は 3 ヶ月を上回る期間変化しなかった。

### 【0043】

#### 例 2 : パクリタキセル S E D D S の薬物動態

##### 1. 材料および方法

###### 1. 1 動物での検討

実験は、体重が 200 ~ 250 g の雄 Sprague-Dawley (S.D.) ラットで行い、水を自由に摂取できる以外は 12 ~ 14 時間の一晩絶食させた。実験手続きは、動物の使用および保護に関するエルサレム委員会のヘブライ大学によって承認された。0.5、1.25 または 2.5 % パクリタキセルを含む S E D D S を水（経口）または食塩水（静脈内）で 1 : 10 に希釈した後、マイクロエマルションをそれぞれ 2.0、5.0 または 10.0 mg / kg のパクリタキセルの用量で経口または静脈内に投与した。好ましい検討では、CSA (40 mg / kg, Neoral (商標); Novartis, バーゼル, スイス) を、パクリタキセル S E D D S の経口投与の 10 分前に経口投与した。経口投与後の 0.5、1、2、4、6、8、12 および 24 時間の時点で、血液試料をヘパリン化試験管に採取した。静脈内投与から 1、5、15 分、1.5 時間および 3 時間後に追加試料を採取した。各時点でき、3 匹のラットを屠殺して、血液を採取した。総ての血液試料は、採取したならば直ちに氷上に置き、4000 rpm で 15 分間遠心分離して血漿を得た。分量は、分析を行うまで - 20 で保管した。

10

20

30

40

50

### 【0044】

##### 1. 2 パクリタキセルの分析

抽出の前に、静脈内投与については二回蒸留水で 2.0 ml の総量に希釈したラット血漿 0.05 ~ 2.0 ml、または経口投与については 2.0 ml 血漿を 0.3 μg Taxotere (商標) と混合し、50 μl メタノールに溶解し、内部標準として用いた。パクリタキセルの抽出は、第三ブチルメチルエーテル 4.0 ml を加え、試料を 1 分間渦流混合することによって行った。次に、混合物を 4000 rpm で 10 分間遠心分離した後、有機層の 3.0 ml を清浄な試験管に移し、20 °C で Labconco Vortex Evaporator (Lumitron Electronic Instrument Ltd., MO, 米国) を用いて蒸発乾固した。約 200 μl の移動相を用いて残渣を再構成し、80 μl 分量を Hypersil (商標) BDS C<sub>18</sub> (5 μm, 250 × 4.6 mm; Alltech, Deerfield, IL, 米国) 分析用カラムおよび Betasil C<sub>18</sub> (5 μm, 10 × 4.6 mm; Alltech, Deerfield, IL, 米国) ガードカラムを備えた HPLC に収入した。パクリタキセルの検出波長は 227 nm であった (M. Andreeva, P.D. Ledmann, L. Binder, V.W. Armstrong, H. Meden, M. Binder, M. Oellerich. 「ヒト血清中のパクリタキセル(タキソール)の測定のための簡単で信頼性のある逆相高性能液体クロマトグラフィー法」 Ther Drug Monit. 19: 327-32 (1997); A. Sharma, W.D. Conway, R.M. Straubinger. 「マウス血漿中のタキソールの逆走行性能液体クロマトグラフィー測定」 J Chromatogr B Biomed Appl. 655: 315-9 (1994))。移動相はアセトニトリル - 水 (48 : 52) であり、1.5 ml / 分の流速で送液した。分析は室温で行った。パクリタキセルおよびドセタキセルの保持時間は、それぞれ 12.4 および 11.0 分であった。パクリタキセルの定量の下限は 10 ng / ml であり、線形応答の範囲は 50 ~ 800 ng / ml ( $r^2 > 0.9990$ ) であった。パクリタキセルの実測回収率は 96.8 ~ 101.6 % であり、日内および日間分析変動は 5.6 % 未満であった。

### 【0045】

##### 1. 3 薬物動態データー分析

血漿中の薬物動態パラメーターは、WinNonlin プログラムパッケージを用いる統計メントアルゴリズムを用いて、それぞれの実験のプールした濃度 - 時間データーから得た。時間 0 から時間 24 時間 (T<sub>24</sub>) までの AUC<sub>0 - 24</sub> を線形台形法を用いて計算し、AUC<sub>0 -</sub> は、下記のように 24 時間データー点 (C<sub>24</sub>) の濃度を除去速度定数 (elimination rate constant; (k)) で割ることによって計算した：

$$AUC_0 = AUC_{0-24} + C_{24} / k$$

【0046】

第一のモーメント曲線下の領域 ( $AUMC$ ) は、下記のように計算した：

$$AUMC_0 = AUMC_{0-24} + (T_{24} \cdot C_{24}) / k + C_{24} / k$$

【0047】

相対的バイオアベイラビリティー ( $F_r$ ) および全身(絶対)的バイオアベイラビリティー ( $F_a$ ) は、下記のように計算した：

$$F_r = [(AUC_{SEDDS})_{経口} / (AUC_{タキソール})_{経口}]_{0-}$$

$$F_a = [(AUC_{試験})_{経口} / (AUC_{タキソール})_{i.v.}]_{0-}$$

【0048】

従って、それぞれ 24 時間の相対的および絶対的バイオアベイラビリティー  $f_r$  および  $f_a$  は、下記のように計算した：

$$f_r = [(AUC_{SEDDS})_{経口} / (AUC_{タキソール})_{経口}]_{0-24}$$

$$f_a = [(AUC_{試験})_{経口} / (AUC_{タキソール})_{i.v.}]_{0-24}$$

【0049】

平均滞留時間 ( $MRT$ ) は、 $AUMC_0$  を  $AUC_{0-24}$  で割ることによって決定した。

【0050】

## 2. 結果

### 2.1 静脈内投与

静脈内投与後に得たパクリタキセルの血漿中濃度を、非画分および二画分モデルによって分析した。図 2 (A)、(B) および (C) は、タキソール(商標)およびパクリタキセル SEDDS をそれぞれ 2、5 および 10 mg / kg の用量で静脈内投与した後の薬剤対数濃度 - 時間曲線を示している。関連の薬物動態パラメーターを、表 1 に示す。

【0051】

タキソール(商標)でのパクリタキセルのクリアランス ( $C_1$ ) は、それぞれ 2、5 および 10 mg / kg の用量で 513.6、433.8 および 118.3 (ml / 時・kg) であった。SEDDS でのパクリタキセルのクリアランスは、それぞれ 2、5 および 10 mg / kg の用量で 455.4、493.6 および 137.3 (ml / 時・kg) であった。タキソール(商標)でのパクリタキセルの  $AUC_0$  は 2 mg / kg の用量で 3894.4 (ng · 時 / ml) であり、5 mg / kg の用量では 11525.5 (ng · 時 / ml) まで増加し、10 mg / kg の用量では 84517.5 (ng · 時 / ml) まで増加した。SEDDS でのパクリタキセルの  $AUC_0$  は 2 mg / kg の用量で 4392.1 (ng · 時 / ml) であり、5 mg / kg の用量では 10129.9 (ng · 時 / ml) まで増加し、10 mg / kg の用量では 72846.3 (ng · 時 / ml) まで増加した。パクリタキセルの最大濃度 ( $C_{max}$ ) および  $AUC_0$  は、用量を高くすると不釣り合いに増加し、パクリタキセルのクリアランスは用量の増加と共に減少し、タキソール(商標)および SEDDS の薬物動態が非線形または飽和性であることを示していた。MRT および分布の定常状態容積 ( $V_{ss}$ ) は用量の増加と共に減少したが、パクリタキセル SEDDS の MRT および  $V_{ss}$  はタキソールと比較して低かった。

【0052】

パクリタキセル SEDDS の絶対的バイオアベイラビリティーは 2 mg / kg の用量で 112.1 % であり、5 mg / kg の用量では 87.9 % に減少し、10 mg / kg の用量では 86.2 % まで減少した。

【0053】

タキソール(商標)は本発明の検討で重大な毒性の問題を示し、10 mg / kg の用量でラットの約 30 % が死亡した。これに反して、同じ用量でのパクリタキセル SEDDS は、副作用を全く示さなかった。

【0054】

### 2.2 経口投与

10

20

30

40

50

図3(A)、(B)および(C)は、それぞれ2、5および10mg/kgのパクリタキセルを経口投与後の血漿中パクリタキセル濃度・時間曲線を示している。

#### 【0055】

2mg/kgのパクリタキセルSEDDSを40mg/kgのCsAと共に経口投与した後のパクリタキセル血漿濃度・時間曲線を図3(D)に示す。表2は、非画分分析を用いて計算した関連薬物動態パラメーターを示す。

#### 【0056】

パクリタキセルSEDDSを蒸留水で1:10に希釈した後、生成するマイクロエマルションを直ちにラットに経口投与した。C<sub>max</sub>の値は、パクリタキセルSEDDSをCsA(160ng/ml)と同時投与した場合を除き、40~60ng/mlであった。

10

#### 【0057】

タキソール(商標)と比較して、パクリタキセルSEDDSのAUC<sub>0-24</sub>はすべての示した用量で若干増加した。0~24時間のパクリタキセルSEDDSのfrは1.5~10%の範囲で増加し、且つこの増加は用量の増加に逆比例した(表2)。0~24時間のパクリタキセルSEDDSのfaは2mg/kgの用量では28.1%程度であり、次いで5mg/kgの用量では8.3%に減少し、10mg/kgの用量では1.1%に減少した。しかしながら、パクリタキセルSEDDSのバイオアベイラビリティーの評価のために標準処方物としてタキソール(商標)を採用すると、パクリタキセルSEDDSの相対的バイオアベイラビリティー(Fr)は2mg/kgの用量では1.5%だけ増加したが、これはそれぞれ5および10mg/kgの用量では43.8%および14.4%だけ増加した。絶対的バイオアベイラビリティー(Fa)は、それぞれ2、5および10mg/kgの用量では42.7、22.2および1.0%であった。

20

#### 【0058】

絶食ラットと比較して、非絶食ラットでのパクリタキセルSEDDSのAUCは5mg/kgの用量では若干減少したが、タキソール(商標)のAUCより高かった。この結果は、食物摂取量がパクリタキセルの吸収に若干影響することを示していた。同一用量(10mg/kgパクリタキセル)であるが、SEDDS中のパクリタキセルの異なる濃度(0.5および2.5%w/w)については、0.5%w/wパクリタキセルを含むSEDDSのAUCは、2.5%w/wパクリタキセルを含むSEDDSのAUCより高かった(図3C)。これは、賦形剤濃度がSEDDS中のパクリタキセルの吸収を若干改良することができることを示した。CsA(40mg/kg)と同時投与したところ、パクリタキセルSEDDSのAUC<sub>0-24</sub>は2mg/kgパクリタキセルの用量ではタキソールと比較して1.73倍に増加し、CsAを含まないSEDDSと比較して1.59倍に増加した。さらに、C<sub>max</sub>は優位に増加し、治療レベル(0.1マイクロモル、85ng/mlに相当)に到達した。0.1マイクロモルを上回る血漿濃度の期間は40mg/kgのCsAと同時投与した2mg/kgの用量でのパクリタキセルSEDDSの経口投与後ほぼ4.0時間継続したが、単回用量の投与後のタキソール(商標)またはSEDDSを単独で経口投与後には、この閾値には到達しなかった。CsAを含むパクリタキセルSEDDSの相対的バイオアベイラビリティー(Fr)は133.9%であり、絶対的バイオアベイラビリティー(Fa)は2mg/kgの用量では56.4%であった。これは、CsAがパクリタキセルのバイオアベイラビリティーを大幅に増加することができる事を示しており、以前に報告された結果を立証している(J.M.M. Terwogt, M.M. Malingre, J.H. Beijnen, W.W.B. Huinink, H. Rosing, F.J. Koopman, O. van Tellingen, M. Swart, and J.H.M. Schellens.「経口用サイクロスボリンAの同時投与により、パクリタキセルを用いる経口治療を行うことができる」Clin Cancer Res. 5: 3379-84 (1999); C.D. Britten, S.D. Baker, L.J. Denis, T. Johnson, R. Drengler, L.L. Siu, K. Duchen, J. Kuhn, and E.K. Rowinsky.「経口用パクリタキセルおよび併用サイクロスボリンA: パクリタキセルへの全身暴露に臨床的に関連するターゲッティング」Clin Cancer Res. 6: 3459-68 (2000))。

30

40

#### 【0059】

50

パクリタキセル S E D D S の M R T<sub>0.24</sub> は、 C s A と同時投与したパクリタキセル S E D D S の場合を除き、総ての示された用量でタキソール（商標）と同じであった。パクリタキセル S E D D S の M R T<sub>0.1</sub> は、タキソール（商標）と比較して高用量で増加した。C s A と同時投与したパクリタキセル S E D D S の M R T<sub>0.24</sub> および M R T<sub>0.1</sub> は、様々な用量の総ての経口処方物の中で最短であった。

#### 【0060】

タキソール（商標）と比較して、パクリタキセル S E D D S の相対的バイオアベイラビリティーは 5 m g / k g の用量では 43.8% だけ増加し、それぞれ 2.5 および 0.5% w / w のパクリタキセルを含む S E D D S 処方物について 10 m g / k g の用量では 14.1 および 25.1% だけ増加した。処方物中の賦形剤が同一濃度については、5 m g / k g のパクリタキセルの用量が最高のバイオアベイラビリティを達成し（表 2）、S E D D S 中の 1.25% w / w パクリタキセルが最適濃度であることを示していた。用量の増加と比較して平均 C<sub>m a x</sub> および A U C<sub>0.1</sub> の値の不釣り合いな減少は、経口パクリタキセルの吸収には飽和過程があることを示唆していた。

#### 【0061】

この研究は、パクリタキセルマイクロエマルションが S E D D S を水相で 1 : 10 に希釈した後に生成することができる事を示している。生成するマイクロエマルションは、負または正電荷を有する。パクリタキセルを S E D D S 中で処方したときには、パクリタキセルの経口バイオアベイラビリティを有意に改良することができた。

#### 【0062】

S E D D S の付加的な利点は、患者の便宜および応諾において見いだすことができる。90 m g / m<sup>2</sup> のパクリタキセルの経口用量を一日二回投与するには、市販のタキソール（商標） 30 m l が必要であった。これは、それ自体が薬剤の沈殿の可能性を生じ、生成物の商業的存在の可能性を一層困難にする可能性がある。しかしながら、用いる薬剤の濃度がそれぞれ 2.5 ~ 1.25% であれば、90 m g / m<sup>2</sup> の用量に必要とされる約 180 m g の投与量はコップ一杯の水に溶解した 6 ~ 12 m l にすぎないので、このような問題は、本発明の研究で用いた S E D D S に関しては重大なものではない。また、最後に、F<sub>r</sub> および F<sub>a</sub> の改良値は、S E D D S がパクリタキセルの経口バイオアベイラビリティを改良するための有望なシステムであることを示している。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0063】

【図 1 a】 1.25% パクリタキセル、10% D O C - N a および 20% プロピレングリコールを含む S E D D S を水で 1 : 10 に希釈した擬似三相ダイアグラム。A：少なくとも 6 時間安定であり且つパクリタキセル沈殿を生じないマイクロエマルションおよび／またはミセル溶液。B：6 時間以内にパクリタキセルの沈殿を生じるマイクロエマルションおよび／またはミセル溶液。C：液滴径が 100 nm より大きいが、パクリタキセル沈殿は 6 時間以内にはみられないエマルションまたは不透明分散液。

【図 1 b】 5% ビタミン E、30% エタノールおよび 3% パクリタキセルを含む S E D D S を水で 1 : 10 に希釈した擬似三相ダイアグラム。A：少なくとも 2 時間安定であり且つパクリタキセル沈殿を生じず、液滴径が 1 ~ 10 nm の範囲であるマイクロエマルションおよび／またはミセル溶液。B：少なくとも 2 時間安定であり、パクリタキセル沈殿を生じず、液滴径が 40 ~ 400 nm の範囲のサブミクロンエマルション。

【図 2】タキソール（商標）およびパクリタキセル S E D D S の静脈内投与後の薬剤対数濃度 - 時間曲線：(a) 2、(b) 5 および (c) 10 m g / k g パクリタキセル。データーは平均値 ± S.D. (n = 3) として表す。

【図 3 A】(A) 2、(B) 5 および (C) 10 m g / k g パクリタキセル、および (D) 2 m g / k g パクリタキセル - S E D D S + 40 m g / k g C s A。データーは平均値 ± S.D. (n = 3) として表す。

【図 3 B】(A) 2、(B) 5 および (C) 10 m g / k g パクリタキセル、および (D) 2 m g / k g パクリタキセル - S E D D S + 40 m g / k g C s A。データーは平均

10

20

30

40

50

値  $\pm$  S.D. (n = 3) として表す。

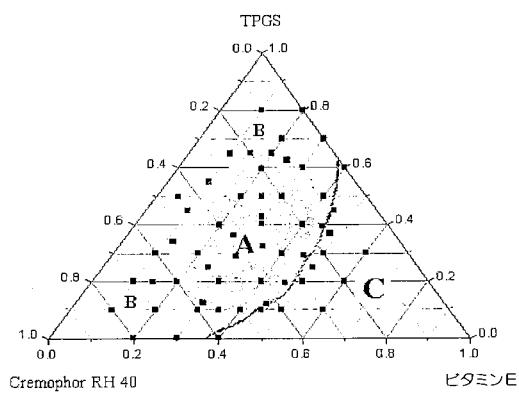
【図3C】(A) 2、(B) 5 および (C) 10 mg/kg パクリタキセル、および (D) 2 mg/kg パクリタキセル - SEDDS + 40 mg/kg CSA。データーは平均値  $\pm$  S.D. (n = 3) として表す。

【図3D】(A) 2、(B) 5 および (C) 10 mg/kg パクリタキセル、および (D) 2 mg/kg パクリタキセル - SEDDS + 40 mg/kg CSA。データーは平均値  $\pm$  S.D. (n = 3) として表す。

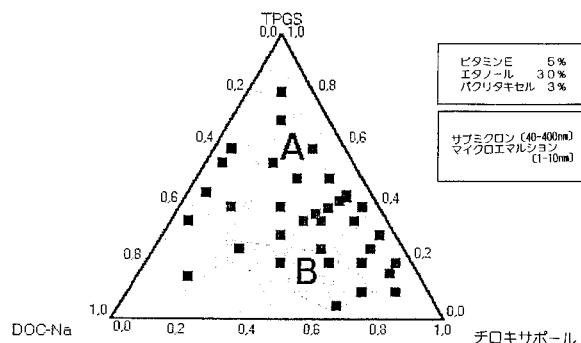
【図4】(A) 静脈内および (B) 経口投与に対する用量調節 AUC および用量の関係。

【図5】様々な用量で投与した SEDDS 中の一定薬剤濃度で経口投与した後の血漿パクリタキセル濃度 - 時間曲線。

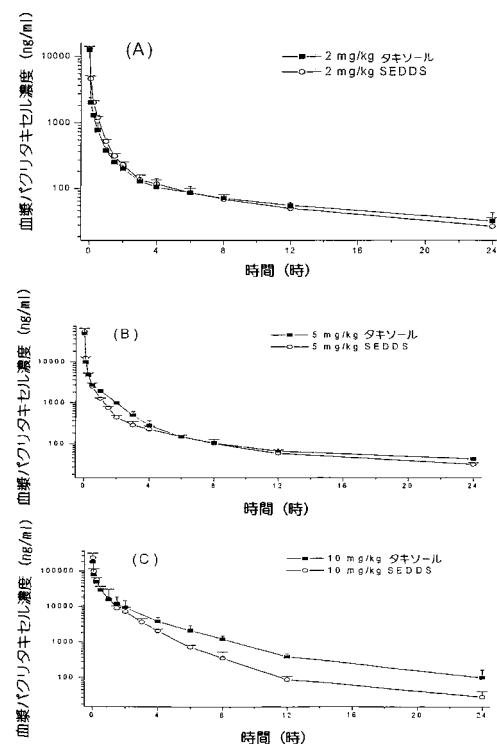
【図1a】



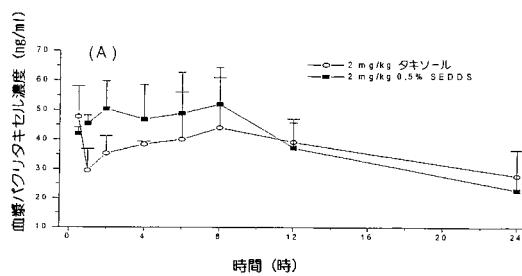
【図1b】



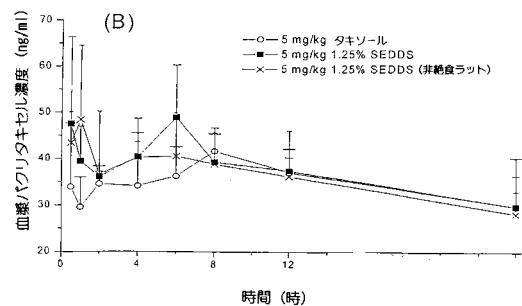
【図2】



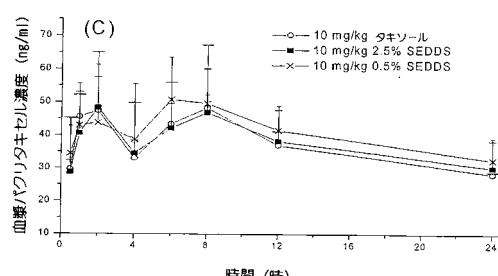
【図3A】



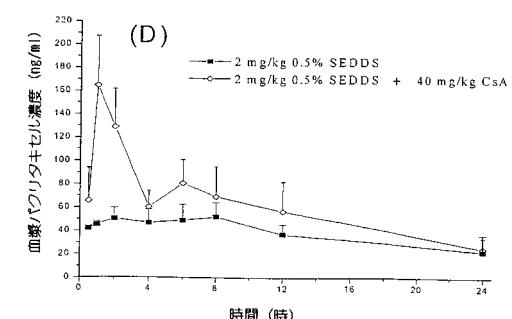
【図3B】



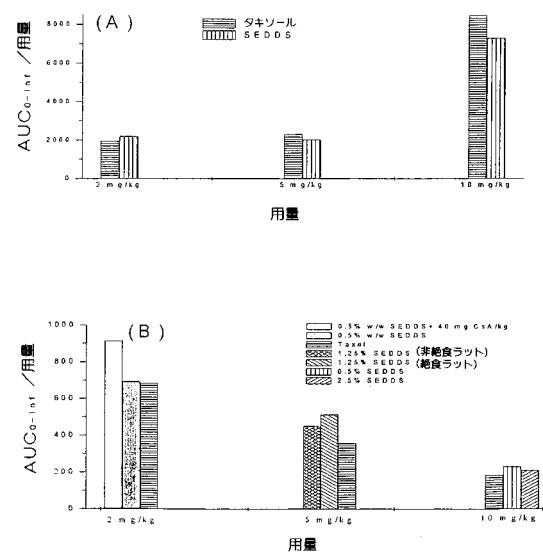
【図3C】



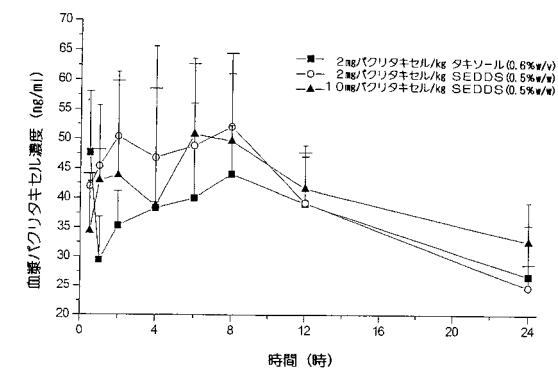
【図3D】



【図4】



【図5】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/IB 03/01336
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/337 A61K9/107 A61K9/48		
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		
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, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 45918 A (NAPRO BIOTHERAPEUTICS INC) 16 September 1999 (1999-09-16) page 2, last line -page 4, line 7; examples 1,2,7,11 --- X	1-21
X	WO 98 30205 A (SONUS PHARMA INC) 16 July 1998 (1998-07-16) page 5, line 25 -page 6, last line page 11, line 6 - line 11 page 16, line 7 -page 17, line 18 page 18, line 1 - line 17; examples 1,3,4,6-10,22,23,29,30 ---	1-21
	-/-	
<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	Date of mailing of the international search report	
8 October 2003	17/10/2003	
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  Marttin, E	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intr nal Application No PCT/IB 03/01336
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 99 04787 A (DAVIS STANLEY STEWART ;DANBIOSYST UK (GB); HAN JIHONG (GB))          4 February 1999 (1999-02-04)          page 1, line 8 - line 19          page 2, line 6 - line 17          page 3, line 10 - line 19          page 6, line 26 -page 7, line 19          page 8, line 21 -page 9, line 3; claims 1-7; examples 1,2          ---</p> <p>US 5 496 811 A (AVIV HAIM ET AL)          5 March 1996 (1996-03-05)          column 4, line 12 - line 34          column 5, line 62 -column 6, line 26;          examples 1,6-8          ---</p> <p>WO 99 06024 A (MOROZOWICH WALTER ;UPJOHN CO (US); GAO PING (US))          11 February 1999 (1999-02-11)          page 3, line 8 - line 20          page 8, line 9 - line 11; claims 1,2,14-16,19-22,30; examples 5,33-37,44          ---</p>	1-21
A		1-12
A		1-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/IB 03/01336

**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:
  
  
  
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:

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.

International Application No. PCT/IB 03 01336

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## Continuation of Box I.2

Present claim 7 relates to an extremely large number of possible compounds, namely derivatives, analogs and prodrugs of paclitaxel or docetaxel. 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 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 claim which appears to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds paclitaxel and docetaxel as mentioned in claim 7 and the examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of 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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intel	onal Application No
PCT/IB 03/01336	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9945918	A	16-09-1999	AU 762926 B2 AU 2902299 A BR 9904856 A CN 1255852 T EP 0977562 A1 JP 2001524988 T WO 9945918 A1 US 2001029264 A1 ZA 9901885 A	10-07-2003 27-09-1999 18-07-2000 07-06-2000 09-02-2000 04-12-2001 16-09-1999 11-10-2001 10-09-1999
WO 9830205	A	16-07-1998	US 6458373 B1 EP 0981328 A1 IN 183539 A1 JP 2001508445 T WO 9830205 A1 US 2003027858 A1 US 2003104015 A1 US 2003109575 A1 US 2003105156 A1 US 2003087953 A1 US 2003087954 A1 US 2003147959 A1 US 2003170279 A1 AU 5731498 A ZA 9800098 A	01-10-2002 01-03-2000 05-02-2000 26-06-2001 16-07-1998 06-02-2003 05-06-2003 12-06-2003 05-06-2003 08-05-2003 08-05-2003 07-08-2003 11-09-2003 03-08-1998 08-07-1998
WO 9904787	A	04-02-1999	AU 8456198 A EP 0999833 A1 WO 9904787 A1 ZA 9806645 A	16-02-1999 17-05-2000 04-02-1999 24-01-2000
US 5496811	A	05-03-1996	AT 191641 T AU 680813 B2 AU 3432593 A CA 2142103 A1 DE 69328368 D1 DE 69328368 T2 EP 0656779 A1 SG 49746 A1 WO 9405298 A1 ZA 9300069 A JP 8508975 T	15-04-2000 14-08-1997 29-03-1994 17-03-1994 18-05-2000 10-08-2000 14-06-1995 15-06-1998 17-03-1994 04-08-1993 24-09-1996
WO 9906024	A	11-02-1999	AT 225174 T AU 728626 B2 AU 8573898 A AU 728698 B2 AU 8573998 A BR 9810729 A BR 9811058 A CN 1261790 T CN 1112927 B DE 69808463 D1 DE 69808463 T2 DK 989851 T3 EP 0989851 A1 EP 0999826 A1 ES 2184310 T3	15-10-2002 11-01-2001 22-02-1999 18-01-2001 22-02-1999 08-08-2000 05-09-2000 02-08-2000 02-07-2003 07-11-2002 26-06-2003 27-01-2003 05-04-2000 17-05-2000 01-04-2003

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intel	nal Application No
PCT/IB 03/01336	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9906024	A	FI 20000170 A	28-01-2000
		FI 20000172 A	28-01-2000
		HU 0002440 A2	28-09-2001
		JP 2002510330 T	02-04-2002
		JP 2002511099 T	09-04-2002
		NO 20000466 A	28-03-2000
		NO 20000467 A	29-03-2000
		NZ 502566 A	28-03-2002
		NZ 502569 A	31-05-2002
		PL 338335 A1	23-10-2000
		PL 338509 A1	06-11-2000
		PT 989851 T	31-12-2002
		RU 2202346 C2	20-04-2003
		SI 989851 T1	30-04-2003
		SK 162000 A3	11-12-2000
		SK 172000 A3	11-07-2000
		WO 9906044 A1	11-02-1999
		WO 9906024 A1	11-02-1999
		US 6231887 B1	15-05-2001
		US 2003044434 A1	06-03-2003
		AT 215370 T	15-04-2002
		AU 728695 B2	18-01-2001
		AU 8573798 A	22-02-1999
		BR 9810866 A	26-09-2000
		CN 1113650 B	09-07-2003
		DE 69804624 D1	08-05-2002
		DE 69804624 T2	19-09-2002
		DK 999838 T3	08-07-2002
		EP 0999838 A1	17-05-2000
		ES 2174462 T3	01-11-2002
		FI 20000171 A	28-01-2000
		HU 0002486 A2	28-12-2000
		HU 0003292 A2	28-01-2002
		JP 2002510329 T	02-04-2002
		NO 20000465 A	28-03-2000

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/28	A 6 1 K 47/28	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

(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,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,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,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(71)出願人 501479721

イースム、リサーチ、デベロブメント、カンパニー、オブ、ザ、ヘブライ、ユニバーシティー、オブ、イエルサレム

YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE Hebrew UNIVERSITY OF JERUSALEM

イスラエル国イエルサレム、ピー.オー.ボックス、39135、ジバッド、ラム、エドモント、ジェイ、サフラ、キャンパス、ハイ、テク、パーク

(74)代理人 100075812

弁理士 吉武 賢次

(74)代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74)代理人 100094640

弁理士 紺野 昭男

(74)代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(74)代理人 100111730

弁理士 伊藤 武泰

(72)発明者 グレゴリー、ランペール

フランス国ベルリール、ル、ビュイソン、ルート、デ、ガティネ、38

(72)発明者 アラン、ラザフィンドラツィータ

フランス国シェビリ、ラリュ、リュ、プティ、レロイ、166

(72)発明者 ジャン セバスティアン、ガリグ

フランス国ベルリール、ル、ビュイソン、リュ、デスティエンヌ、ドルブ、128

(72)発明者 シチエン、ヤン

アメリカ合衆国インディアナ州、ウェスト、ラッファイエット、パードウ、ユニバーシティ、スクール、オブ、ファーマシー、デパートメント、オブ、インダストリアル、アンド、フィジカル、ファーマシー

(72)発明者 ネスリハン、グルソイ

イスラエル国キルヤト、ハヨーベル、4/6、ゴードン、ストリート

(72)発明者 サイモン、ベニータ

イスラエル国メバセレート、ザイオン、ハーラジン、ストリート、33/3

F ターム(参考) 4C076 AA17 AA66 BB01 CC27 DD37E DD38E DD46F DD59 DD70 FF15

FF34 FF43 FF68

4C084 AA19 MA22 MA52 NA05 NA10 NA11 NA13 ZB261 ZB262 ZC751

4C086 AA01 AA02 BA02 MA01 MA02 MA04 MA22 MA52 NA05 NA10

NA11 NA13 ZB26