

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4850390号
(P4850390)

(45) 発行日 平成24年1月11日(2012.1.11)

(24) 登録日 平成23年10月28日(2011.10.28)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/165 (2006.01)

A 6 1 K 31/165

請求項の数 50 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-537557 (P2003-537557)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月18日(2002.10.18)
 (65) 公表番号 特表2005-506992 (P2005-506992A)
 (43) 公表日 平成17年3月10日(2005.3.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/033300
 (87) 国際公開番号 W02003/034988
 (87) 国際公開日 平成15年5月1日(2003.5.1)
 審査請求日 平成17年10月14日(2005.10.14)
 (31) 優先権主張番号 60/343,625
 (32) 優先日 平成13年10月19日(2001.10.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 300004500
 アイデックス ラボラトリーズ インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 メイン州 ウェストブル
 ック アイデックス ドライブ ワン
 (74) 代理人 230104019
 弁護士 大野 聖二
 (74) 代理人 100106840
 弁理士 森田 耕司
 (74) 代理人 100105991
 弁理士 田中 玲子
 (74) 代理人 100119183
 弁理士 松任谷 優子
 (74) 代理人 100114465
 弁理士 北野 健

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬理学的に活性化化合物の制御送達のための注射用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物に薬理学的に活性化化合物を投与するための組成物であって、

薬理学的に活性化化合物と親油性対イオンの塩；および

医薬的に許容される水混和性有機溶媒；

を含有し、これらを混合して、水に注入すると沈殿する注射用組成物を生成し；

薬理学的に活性化化合物は、チルミコシン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、フルオキセチン、ロキシスロマイシン、テルピナフィン、メトプロロール、トリメトプリム、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、ジブカイン、ブピバカイン、ベンゾカイン、テトラカイン、アセプロマジン、イトラコナゾール、テトラサイクリン、スルホンアミド、アミノグリコシド、および抗生物質から成る群から選択され、組成物は、透明な溶液であり、かつ、

哺乳動物に注射すると組成物が活性化化合物をある時間にわたって放出する、上記組成物。

【請求項 2】

親油性対イオンが C 1 0 - C 2 2 の飽和または不飽和脂肪酸である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

親油性対イオンが C 1 0 - C 1 8 の飽和または不飽和脂肪酸である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】

脂肪酸が、ラウリン酸、デカン酸、ミリスチン酸、オレイン酸、およびリノール酸から成る群から選択される、請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

親油性対イオンがポリカルボン酸である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

ポリカルボン酸がセバシン酸、ポリセバシン酸、ポリアスパラギン酸、ポリアクリル酸、およびポリ安息香酸から成る群から選択される、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】

医薬的に許容される水混和性有機溶媒が、ピロリドン、N-メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールホルマール、イソソルビドジメチルエーテル、エタノール、ジメチルスルホキシド、およびテトラヒドロフルフリルアルコールの 1 つまたは組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 記載の組成物。

10

【請求項 8】

医薬的に許容される水混和性有機溶媒が、安定剤と共に、または安定剤を含有せずに、10 % プロピレングリコール / グリセロールホルマールを含有する、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

医薬的に許容される水混和性有機溶媒がトリアセチンである、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 10】

薬理学的に活性な化合物がオキシテトラサイクリンであり、親油性対イオンがラウリン酸であり、そして医薬的に許容される水混和性有機溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびグリセロールホルマールの 1 つ以上から成る群から選択される、請求項 1 記載の組成物。

20

【請求項 11】

薬理学的に活性な化合物がチルミコシンであり、親油性対イオンがラウリン酸であり、そして医薬的に許容される水混和性有機溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびグリセロールホルマールの 1 つ以上から成る群から選択される、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 12】

薬理学的に活性な化合物がテルピナフィンであり、親油性対イオンがオレイン酸である、請求項 1 記載の組成物。

30

【請求項 13】

ヒトを除く哺乳動物に薬理学的に活性な化合物を投与方法であって、

薬理学的に活性な化合物と親油性対イオンの塩；および医薬的に許容される水混和性有機溶媒を含有する組成物を調製し；

これらを混合して注射用製剤を生成し；そして、

組成物をヒトを除く哺乳動物に注射する；

ことを含み、薬理学的に活性な化合物は、チルミコシン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、フルオキセチン、ロキシスロマイシン、テルピナフィン、メトプロロール、トリメトプリム、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、ジブカイン、ブピバカイン、ベンゾカイン、テトラカイン、アセプロマジン、イトラコナゾール、テトラサイクリン、スルホンアミド、アミノグリコシド、および抗生物質から成る群から選択され、組成物は、透明な溶液であり、ヒトを除く哺乳動物に注射すると組成物の少なくとも一部が沈殿し、活性化合物をある時間にわたって放出する、上記方法。

40

【請求項 14】

親油性対イオンが脂肪酸である、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

脂肪酸が C 10 - C 22 脂肪酸である、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

脂肪酸が、ラウリン酸、デカン酸、ミリスチン酸、オレイン酸、およびリノール酸から成る群から選択される、請求項 15 記載の方法。

50

【請求項 17】

親油性対イオンがセバシン酸である、請求項 13 記載の方法。

【請求項 18】

医薬的に許容される水混和性有機溶媒が、ピロリドン、N-メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールホルマール、イソソルビドジメチルエーテル、エタノール、ジメチルスルホキシド、およびテトラヒドロフルフリルアルコールから成る群から選択される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 19】

医薬的に許容される水混和性有機溶媒がトリアセチンである、請求項 13 記載の方法。

【請求項 20】

薬理学的に活性な化合物がオキシテトラサイクリンであり、親油性対イオンがラウリン酸であり、そして医薬的に許容される水混和性有機溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびグリセロールホルマールの 1 つ以上から成る群から選択される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 21】

薬理学的に活性な化合物がチルミコシンであり、親油性対イオンがデカン酸であり、そして医薬的に許容される水混和性有機溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびグリセロールホルマールの 1 つ以上から成る群から選択される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 22】

薬理学的に活性な化合物がテルビナフィンであり、親油性対イオンがオレイン酸である、請求項 13 記載の方法。

【請求項 23】

ヒトを除く哺乳動物に投与された薬理学的に活性な化合物の放出時間を延長する方法であって、

薬理学的に活性な化合物と親油性対イオンの塩；および医薬的に許容される水混和性有機溶媒を含有する組成物を調製し；

これらを混合して注射用製剤を生成し；そして、

製剤をヒトを除く哺乳動物に注射する；

ことを含み、薬理学的に活性な化合物は、チルミコシン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、フルオキセチン、ロキシスロマイシン、テルビナフィン、メトプロロール、トリメトプリム、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、ジブカイン、プピバカイン、ベンゾカイン、テトラカイン、アセプロマジン、イトラコナゾール、テトラサイクリン、スルホンアミド、アミノグリコシド、および抗生物質から成る群から選択され、組成物は、透明な溶液であり、ヒトを除く哺乳動物に注射すると製剤の少なくとも一部が沈殿し、活性化化合物をある時間にわたって放出し、それによって薬理学的に活性な化合物の放出時間が延長される、上記方法。

【請求項 24】

親油性対イオンが C 10 - C 18 脂肪酸である、請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

脂肪酸が、ラウリン酸、デカン酸、およびミリスチン酸から成る群から選択される、請求項 24 記載の方法。

【請求項 26】

親油性対イオンがセバシン酸である、請求項 23 記載の方法。

【請求項 27】

薬理学的に活性な化合物がオキシテトラサイクリンであり、親油性対イオンがラウリン酸であり、そして医薬的に許容される水混和性有機溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびグリセロールホルマールの 1 つ以上から成る群から選択される、請求項 23 記載の方法。

【請求項 28】

薬理学的に許容される化合物がチルミコシンであり、親油性対イオンがラウリン酸であり、そして医薬的に許容される水混和性有機溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびグリセロールホルマルの1つ以上から成る群から選択される、請求項23記載の方法。

【請求項29】

薬理学的に活性な化合物がテルピナフィンであり、親油性対イオンがオレイン酸である、請求項23記載の方法。

【請求項30】

哺乳動物に薬理学的に活性な化合物を投与するための注射用製剤を製造する方法であって、

薬理学的に活性な化合物と親油性対イオンの塩を提供し；

医薬的に許容される水混和性有機溶媒を提供し；

塩と溶媒を混合して注射用製剤を生成する；

ことを含み、薬理学的に活性な化合物は、チルミコシン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、フルオキセチン、ロキシスロマイシン、テルピナフィン、メトプロロール、トリメトプリム、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、ジブカイン、ブピバカイン、ベンゾカイン、テトラカイン、アセプロマジン、イトラコナゾール、テトラサイクリン、スルホンアミド、アミノグリコシド、および抗生物質から成る群から選択され、組成物は、透明な溶液であり、哺乳動物に注射すると製剤の少なくとも一部が沈殿し、活性化化合物をある時間にわたって放出する、上記方法。

【請求項31】

薬理学的に活性な化合物が抗生物質である、請求項30記載の方法。

【請求項32】

親油性対イオンがC10 - C18脂肪酸である、請求項30記載の方法。

【請求項33】

脂肪酸が、ラウリン酸、デカン酸、およびミリスチン酸から成る群から選択される、請求項32記載の方法。

【請求項34】

親油性対イオンがセバシン酸である、請求項30記載の方法。

【請求項35】

医薬的に許容される水混和性有機溶媒が、ピロリドン、N-メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールホルマル、イソソルビドジメチルエーテル、エタノール、ジメチルスルホキシド、およびテトラヒドロフルフリルアルコールから成る群から選択される、請求項30記載の方法。

【請求項36】

医薬的に許容される水混和性有機溶媒がトリアセチンである、請求項30記載の方法。

【請求項37】

薬理学的に活性な化合物がオキシテトラサイクリンであり、親油性対イオンがラウリン酸であり、そして医薬的に許容される水混和性有機溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびグリセロールホルマルの1つ以上から成る群から選択される、請求項30記載の方法。

【請求項38】

薬理学的に活性な化合物がチルミコシンであり、親油性対イオンがラウリン酸であり、そして医薬的に許容される水混和性有機溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびグリセロールホルマルの1つ以上から成る群から選択される、請求項30記載の方法。

【請求項39】

薬理学的に活性な化合物がテルピナフィンであり、親油性対イオンがオレイン酸である、請求項30記載の方法。

【請求項40】

哺乳動物に薬理学的に活性な化合物を投与するための組成物であって、

薬理学的に活性な化合物と親油性対イオンの塩；および

医薬的に許容される水混和性有機溶媒；

を含有し、これらを混合して注射用組成物を生成し；

薬理学的に活性な化合物は、チルミコシン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、フルオキセチン、ロキシスロマイシン、テルビナフィン、メトプロロール、トリメトプリム、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、ジブカイン、ブピバカイン、ベンゾカイン、テトラカイン、アセプロマジン、イトラコナゾール、テトラサイクリン、スルホンアミド、アミノグリコシド、および抗生物質から成る群から選択され、組成物は、透明な溶液であり、かつ、水性環境に注入すると組成物の少なくとも一部が沈殿し、活性化合物をある時間にわたって放出する、上記組成物。

10

【請求項 4 1】

親油性対イオンが C 1 0 - C 1 8 脂肪酸である、請求項 4 0 記載の組成物。

【請求項 4 2】

脂肪酸がラウリン酸、デカン酸、およびミリスチン酸から成る群から選択される、請求項 4 1 記載の組成物。

【請求項 4 3】

親油性対イオンがセバシン酸である、請求項 4 0 記載の組成物。

【請求項 4 4】

医薬的に許容される水混和性有機溶媒が、ピロリドン、N-メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールホルマール、イソソルビドジメチルエーテル、エタノール、ジメチルスルホキシド、およびテトラヒドロフルフリルアルコールから成る群から選択される、請求項 4 0 記載の組成物。

20

【請求項 4 5】

医薬的に許容される水混和性有機溶媒がトリアセチンである、請求項 4 0 記載の組成物。

【請求項 4 6】

薬理学的に活性な化合物がテルビナフィンであり、親油性対イオンがオレイン酸である、請求項 4 0 記載の組成物。

【請求項 4 7】

哺乳動物に薬理学的に活性な化合物を投与するための組成物であって、

薬理学的に活性な化合物と親油性対イオンの塩；および

医薬的に許容される水混和性有機溶媒；

を含有し、これらを混合して注射用組成物を生成し；かつ、

薬理学的に活性な化合物は、チルミコシン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、フルオキセチン、ロキシスロマイシン、テルビナフィン、メトプロロール、トリメトプリム、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、ジブカイン、ブピバカイン、ベンゾカイン、テトラカイン、アセプロマジン、イトラコナゾール、テトラサイクリン、スルホンアミド、アミノグリコシド、および抗生物質から成る群から選択され、組成物は、透明な溶液であり、医薬的に活性な化合物および親油性対イオンの少なくとも一部が溶媒中に溶解し、インピボでは沈殿する、上記組成物。

30

40

【請求項 4 8】

哺乳動物に薬理学的に活性な化合物を投与するための組成物であって、

薬理学的に活性な化合物とポリカルボン酸親油性対イオンの塩；および

医薬的に許容される水混和性有機溶媒；

を含有し、これらを混合して、水に注入すると沈殿する注射用組成物を生成し；薬理学的に活性な化合物は、チルミコシン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、フルオキセチン、ロキシスロマイシン、テルビナフィン、メトプロロール、トリメトプリム、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、ジブカイン、ブピバカイン、ベンゾカイン、テトラカイン、アセプロマジン、イトラコナゾール、テトラサイクリン、スルホ

50

ンアミド、アミノグリコシド、および抗生物質から成る群から選択され、組成物は、透明な溶液であり、そして、

哺乳動物に注射すると組成物が活性化合物をある時間にわたって放出する、上記組成物。

【請求項 49】

ポリカルボン酸がポリアスパラギン酸、ポリアクリル酸、セバシン酸、ポリセバシン酸、およびポリ安息香酸から成る群から選択される、請求項 48 記載の組成物。

【請求項 50】

薬理学的に活性な化合物がテルピナフィンであり、親油性対イオンがオレイン酸である、請求項 48 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は薬理学的に活性な化合物の放出時間の延長および毒性の低下のための方法および組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

以下の本発明の背景の検討は単に読者の本発明に関する理解を促進するために提供するものであり、本発明に対する従来技術を記載または構成すると認めるものではない。

【0003】

多くの場合、注射された薬物の放出時間を延長してその作用の持続時間を増加する、またはその毒性を低下させることが所望される。体内で容易に溶解する製剤は一般に迅速に吸収され、有効な薬剤が突然放出されるが、これは薬理学的に活性な産物のより好ましい漸進的放出とは対照的である。制御された長時間にわたる医薬化合物の放出を行うために様々な試みがなされてきたが、技術に関連する問題（例えば長時間にわたる放出時間、最大限の安定性および有効性、毒性の低下、調製における最大限の再現性、および好ましくないマトリクス物質によって生じる不必要な物理的、生化学的、または毒性学的作用の除去）の全てが克服されているわけではない。

20

【0004】

オキシテトラサイクリンは哺乳動物における種々の感染症の治療のために広範に使用される、有用な抗生物質である。特に、家畜における呼吸器感染症の治療および予防に使用される。慣例的な方法による反復投与にはかなりの費用がかかる。

30

【0005】

チルミコシンは2つの第3級アミンを有するマクロライド系抗生物質である。これは組織半減期が長く、広範な細菌に対して有効であり、ウシの呼吸器疾患の治療に使用される。チルミコシンは高レベルでは心臓毒性を示し、感受性種、例えばネコ、ヤギ、ブタ、およびウマにおける使用は、安全性の理由からほとんど完全に避けられている。市販品、Micotil（登録商標）（Eli Lilly社、Indianapolis, IN）は二リン酸塩の溶液であり、米国特許第5,574,020号に記載されている。この製剤は家畜において有効であるが、抗生物質が迅速に放出されるため、多くの種（イヌおよびネコを含む）において毒性を示す。

【0006】

40

米国特許出願第60/343,625号（2001年10月19日出願）は、全ての表および図面を含むその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0007】

本発明は薬理学的に活性な化合物の放出時間延長および毒性低下のための組成物および方法を提供する。化合物は薬理学的に活性な化合物と親油性対イオンとの塩および医薬的に許容しうる水溶性溶媒を含み、それらを混合して注射用組成物を生成する。親油性対イオンは飽和または不飽和 $C_8 - C_{22}$ 脂肪酸であってもよく、好ましくは飽和または不飽和 $C_{10} - C_{18}$ 脂肪酸であってもよい。哺乳動物に注射すると、組成物の少なくとも一部が沈殿し、ある時間にわたって活性化合物を放出する。従って組成物によって、哺乳動物において活性化合物の徐放薬剤デポが生成される。従って本発明により、15日まで、

50

またはそれ以上の期間での活性化化合物の用量制御投与を行うことが可能となる。好ましい態様では、薬理学的に活性な化合物はチルミコシン、オキシテトラサイクリンもしくはドキシサイクリンのような抗生物質、またはフルオキセチン、ロキシスロマイシン、テルピナフィン、もしくはメトプロロールであってもよく、そして親油性対イオンはデカン酸、ラウリン酸、オレイン酸、リノール酸、またはミリスチン酸であってもよい。好ましい態様では、医薬的に許容される溶媒はN - メチルピロリドン (NMP) である。別の態様では、医薬的に許容される溶媒は (例えば約 10 % で) グリセロールホルマルに混合したプロピレングリコール (安定剤を含有する、または含有しない) である。

【0008】

本発明はまた、本発明の組成物および製剤の哺乳動物への新規の投与方法にも関する。方法は、現在可能な形態で存在すれば治療した哺乳動物に毒性を生じさせるような活性化化合物の組成物を提供する。従って、本発明の製剤および方法により、これまで安全性の理由で特定の種において広範に使用することができなかった化合物を投与することが可能となる。また、方法によって化合物の放出時間を延長し、治療した患者に制御した投与量の活性化化合物を提供することも可能となる。本発明の方法によって、薬理学的に活性化化合物を、治療した哺乳動物に医薬的有効量で 4 - 15 日間 (15 日以内 (またはそれ以上でも) のいずれの特定の日数も含む) 投与することが可能となる。正確な時間はいくつかの変数に依存し、それらを操作して本発明を特定の薬理学的に活性な化合物または適用に関して最適化してもよい。好ましくは化合物は注射の 4 - 5 日後の処理組織に存在する; より好ましくは化合物は処理組織中に注射後 6 日間または 7 日間でも医薬的有効量で存在する。他の態様では、放出時間が 15 日より更に長く延長されるように変数を操作することが望まれうる。

【0009】

ある観点では、本発明は薬理学的に活性な化合物の投与のための組成物を提供する。組成物は、薬理学的に活性な化合物と親油性対イオンとの塩および医薬的に許容される水溶性溶媒を含有し、それらをおある条件下で混合して注射用組成物を生成してもよい。組成物は、哺乳動物に注射した際に沈殿し、薬理学的に活性な化合物をおある時間にわたって放出してもよい。種々の態様で、本発明の組成物は広範な薬理学的に活性な化合物、例えばチルミコシン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、メトプロロール、スルファメタジン、トリメトプリム、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、ジブカイン、ブピバカイン、ベンゾカイン、テトラカイン、アセプロマジン、イトラコナゾール、テトラサイクリン、スルホンアミド、アミノグリコシド、または好適な溶解度および化学的機能性を有する薬理学的に活性な化合物を含有してもよい。親油性対イオンは 8 から 22 の間のいずれの特定の炭素数の飽和または不飽和脂肪酸であってもよく、好ましくは C₈ - C₁₈ 脂肪酸、より好ましくは C₁₀ - C₁₈ 脂肪酸、例えばラウリン酸、リノール酸、デカン酸、およびミリスチン酸である。他の親油性対イオンを使用してもよく、それらは例えば以下である: ジカルボン酸、例えばセバシン酸、高分子酸、例えば親油性ポリカルボン酸、および芳香族酸、例えば安息香酸。医薬的に許容される担体は有機溶媒であってもよい。好ましい態様では、溶媒はピロリドン、N - メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールホルマル、イソソルビドジメチルエーテル、エタノール、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフルフリルアルコール、トリアセチン、もしくはそれらを組み合わせたもの、または非毒性および水溶性のような同様の許容される特性を有する他の溶媒であってもよい。

【0010】

別の態様では、本発明の組成物は薬理学的に活性な化合物とポリカルボン酸対イオンとの塩および医薬的に許容される水溶性溶媒であり、それらをおある条件下で混合して、室温で水に注入した際に沈殿する、または生理学的 ("インピボ") 環境で沈殿するような注射用組成物を生成する。組成物は哺乳動物に注射するとある時間にわたって活性化化合物を放出する。"ポリカルボン酸" とは少なくとも 2 つのカルボキシル基を含有する分子を意味する。好ましい態様では、ポリカルボン酸はポリアスパラギン酸、ポリアクリル酸、セ

10

20

30

40

50

バシン酸、ポリセバシン酸、ポリ安息香酸、またはそれらの組み合わせである。“ポリ”とは2つ以上を意味する。

【0011】

ある態様では、薬理的に活性な化合物はオキシテトラサイクリンであってもよく、親油性対イオンはラウリン酸であってもよく、そして医薬的に許容される溶媒はプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールホルマル、またはそれらを好適に組み合わせたものであってもよい。別の態様では、薬理的に活性な化合物はチルミコシンであってもよく親油性対イオンはラウリン酸であってもよく、そして医薬的に許容される溶媒はプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールホルマル、またはそれらを好適に組み合わせたものであってもよい。更に別の態様では、組成物は水性の環境に導入または注入すると沈殿し、ある時間にわたって活性化合物を放出してもよい。組成物は、哺乳動物に注射すると薬剤デポを生成し、これがある時間にわたって化合物を放出してもよい。

10

【0012】

別の態様では、本発明は薬理的に活性な化合物を哺乳動物に投与する方法を提供する。方法は、薬理的に活性な化合物と親油性対イオンとの塩および医薬的に許容される水溶性溶媒の組成物を調製し、それらがある条件下で混合して注射用製剤を生成すること、および哺乳動物に組成物を注射することを含んでもよい。哺乳動物に注射すると組成物の少なくとも一部は沈殿し、薬理的に活性な化合物をある時間にわたって放出する。

【0013】

20

別の観点では、本発明は哺乳動物に投与された薬理的に活性な化合物の放出時間を延長する方法を提供する。方法は、薬理的に活性な化合物と親油性対イオンとの塩および医薬的に許容される水溶性溶媒の製剤を調製し、それらがある条件下で混合して注射用製剤を生成すること、および哺乳動物に組成物を注射することを含んでもよく、哺乳動物への注射後、組成物の少なくとも一部は沈殿し、薬理的に活性な化合物をある時間にわたって放出し、それによって化合物の放出時間が延長される。従って本発明は治療した哺乳動物への活性化合物の制御投与を提供する。

【0014】

更に別の観点では、本発明は哺乳動物に薬理的に活性な化合物を投与するための注射用製剤の製造法を提供する。方法は、薬理的に活性な化合物と親油性対イオンとの塩を生成し、医薬的に許容される水溶性溶媒を提供し、ある条件下で塩と溶媒を混合して注射用製剤を調製することを含んでもよく、哺乳動物に注射すると製剤の少なくとも一部は沈殿し、薬理的に活性な化合物をある時間にわたって放出する。

30

【0015】

別の観点では、本発明は哺乳動物に薬理的に活性な化合物を投与するための組成物を提供する。組成物は薬理的に活性な化合物と親油性対イオンとの塩および医薬的に許容される溶媒を含有し、それらを混合して注射用組成物を調製する。哺乳動物に注射すると、溶媒に溶解した医薬的に活性な化合物と親油性対イオンの少なくとも一部はインピボで沈殿し、ある時間にわたって活性化合物を放出する。

【0016】

40

従って本発明はこれまで入手できた製剤に優る、重要な利点を提供する。本発明によって、特に小動物（例えばイヌおよびネコ）における、薬理的に活性な化合物の制御放出の毒性を低下させることができる。またこれによって、家畜への化合物の効率的な投与が可能となり、従って従前の薬剤投与法に比較して、より適切な投資および財源しか必要としないという利点が得られる。薬理的に活性な化合物は、注射すると沈殿し、長時間にわたって活性化合物を徐々に放出する、安定な注射用製剤として得られる。

【0017】

上記の本発明の概要は非制限的なものであり、本発明の他の特徴および利点は以下の好ましい態様の詳細な説明、並びに特許請求の範囲から明白となる。

【0018】

50

本発明の組成物は薬理学的に活性な化合物と塩基性官能基 (basic functionalities) との塩を使用して調製してもよい。これらは、種々の親油性酸、飽和もしくは不飽和脂肪酸、コール酸、ホスファチジン酸、ジカルボン酸 (例えばセバシン酸)、または薬理学的に活性な化合物と混合すると得られる塩が水に不溶で水溶性溶媒に可溶となるような酸を使用して生成することができる。“塩”とは、共有結合しておらず、イオン性の親和力によって化学的に結合している2つの化合物を意味する。“水混和性”とは、溶媒が2相に分離することなく水といずれかの割合で混合できることを意味する。“水溶性”とは、溶媒が水溶液中でかなりのレベルの溶解性を有することを意味する。例えばトリアセチンは約1:14の割合で水に可溶であるので、水溶性溶媒と見なされる。“親油性対イオン”とは、脂溶性分子のイオン型を意味する。親油性対イオンは好ましくは脂肪酸であってもよいが、別の脂溶性分子であってもよい。対イオンは塩の相手方の化学基と反対の電荷を少なくとも1つ有し、それによって2つの分子間のイオン性親和力が生じる。“注射用製剤”または“注射用組成物”とは、注射器に吸引し、哺乳動物に皮下、腹腔内、または筋肉内注射でき、組成物中の固体物質の存在による有害反応を起こさない製剤または組成物を意味する。固体物質には、それに制限されるわけではないが、結晶、ガム質の塊、およびゲルがある。“薬理学的に活性な化合物”とは、治療した哺乳動物において薬理学的効果を起こす化学物質を意味する。例えば、効果は治療した哺乳動物における細菌もしくは寄生生物の死滅もしくは増殖の阻害、炎症の低下、または別の測定可能な医薬的效果であってもよい。

【0019】

“沈殿する”という動詞は化合物が沈殿または固体を生成することを意味する。沈殿はインピトロの室温の溶液、または生理学的 (インピボ) 環境において生成される不溶性の固体である。沈殿は多くの形態 (例えば固体、結晶、ガム質の塊、またはゲル) をとりうる。“医薬的有効量”とは、治療した動物に測定可能な医学的に有意な効果を与え、それによって被験体の疾病の治療もしくは予防、または治療の理由である症状の緩和もしくは予防が進展することを意味する。“医薬的に許容される溶媒”とは、薬理学的に活性な化合物と親油性対イオンとの塩を溶解し、合理的な損益比にふさわしく、過度な有害副作用 (例えば毒性、刺激、およびアレルギー反応) を起こさずにヒトおよび/または動物に使用するのに好適な液体である。

【0020】

本発明の組成物によっていくつかの利点を得られる。組成物は高濃度の活性化合物を含む注射用組成物である。好ましい態様では、薬理学的に活性な化合物は10%-60% (w/v) の範囲で組成物に負荷されてもよい。しかし、当業者に認識されるように、この範囲は薬理学的に活性な化合物の溶解性または不溶性、選択する親油性対イオン、選択する溶媒、最終産物の注射可能性、および特定の適用に関する他の関連する必要性によって、広範に変化しうる。活性化合物は10%もしくは5%、または1%という低さで負荷されてもよく、それでも有用な効果を与える。同様に、活性化合物は70%、または必要によってそれ以上で負荷されてもよい。外来の添加剤または担体は必要としない。組成物は容易に濾過され、従って製造工程が簡易化される。製剤に水が含まれないことによって製剤の安定性が増し、微生物の増殖が阻害されると考えられる。組成物の調製のための工程は、ここに記載するように単純であり、本発明に従った投与は薬理学的に活性な化合物の中和のために、注射部位でより穏やかな反応を起こす。

【0021】

本発明によって、薬理学的に活性な化合物の放出速度および放出時間を調節することが可能となる。放出速度は塩を生成するのに使用される対イオンの親油性および分子量を変化させることによって調節してもよい。例えば、チルミコシンのラウリン酸塩は、通常、デカン酸塩より緩慢に放出される。更に、一般に製剤中の塩の濃度が高いほど放出速度が遅くなる。チルミコシンのデカン酸塩は、60%チルミコシン-脂肪酸塩製剤からの方が、30%チルミコシン-脂肪酸塩製剤からより緩慢に放出される。同様に、ここに記載するように、他の変数、例えば親油性対イオンの選択、溶媒の選択、塩濃度などによって活性化合

物の放出時間が所望の時点まで延長または短縮されるように操作してもよい。一般に、塩は電荷を有する基のモル比に基づくことが望まれうる。しかし、半塩(hemi-salt)の利用、または1:1の比から変化させることによって不溶性塩をうまく生成してもよい。医薬的に許容される溶媒は水混和性または水溶性溶媒であってもよく、好ましくは水混和性溶媒である。水溶性および/または水混和性溶媒の混合物を使用してもよい。当業者に認識されるように、種々の水溶性溶媒を混合して結果を特定の適用のために最適化してもよい。例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびグリセロールホルマールの混合物を種々の割合で混合して最適な溶媒を提供してもよい。ある態様では、ほぼ同量で混合して好適な溶媒が得られうる。

【0022】

他の態様では、薬理学的に活性な化合物と親油性対イオンの塩を含有する本発明の製剤を塩の形態でない活性化合物と混合して活性化合物の初期投与量をより高くすることができる。

【0023】

特定の理論に拘束されることは望まないが、薬理学的に活性な化合物と親油性対イオンの塩を生成し、非経口有機溶媒と混合して注射用組成物を得てもよい。この製剤を哺乳動物に注射すると、溶媒は水溶性体液が注射部位に向かって拡散すると同時に同部位から拡散し、これによって、治療した哺乳動物において薬理学的に活性な化合物の沈殿が起こる。沈殿は多くの形態(例えば固体、結晶、ガム質の塊、またはゲル)をとりうる。従って、活性化合物の濃縮物が存在し、これが所望の時間にわたって医薬的有効量で放出される。沈殿は哺乳動物において薬剤デポとして作用してもよく、これによってある時間にわたって化合物が放出される。放出時間は、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、もしくは少なくとも15日以内のいずれかの特定の日数、または必要によってそれより更に長期間にでもすることができる。“薬剤デポ”とは、治療した哺乳動物の体内における薬理学的に活性な化合物の濃縮物または沈殿を意味し、これがある時間にわたって医薬的有効量の活性化合物を放出する。

【0024】

脂肪酸鎖長、脂肪酸の特定の組み合わせ、製剤中の薬理学的に活性な化合物：親油性対イオン塩のパーセンテージ、および選択される医薬的に許容される溶媒の全てが薬理学的に活性な化合物の放出速度論に影響を与えることが明らかになった。従って、薬理学的に活性な化合物の放出速度論はこれらおよび他の変数を操作することによって便宜かつ容易に管理しうる。また、製剤はオートクレーブで滅菌しても安定であることが明らかになった。当業者に認識されるように、本発明は好適な溶解性および化学的機能性を有する多くの薬理学的に活性な化合物に適用しうる。従って、本発明を哺乳動物に投与するための種々の薬理学的に活性な化合物(例えば薬剤、医薬品、栄養剤、または他の好ましい化合物)に適用しうることを企図される。

【0025】

当業者に認識されるように、ここに記載する方法への修飾が、関与する薬理学的に活性な化合物の特定の性質に基づいて所望されうる。以下の非制限的实施例は本発明の更なる適用を表すもので、例証のためだけに提供するものである。

【実施例1】

【0026】

(実施例1：オキシテトラサイクリン)

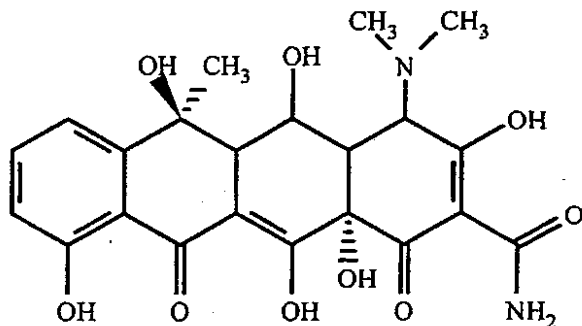
10

20

30

40

【化 1】



10

オキシテトラサイクリンは第3級アミン基を有し、オキシテトラサイクリンの塩酸塩は水に易溶である。出願人は、1モルの脂肪酸を1モルのオキシテトラサイクリンに添加すると、水への溶解度はより低い、最初のN-メチルピロリドン(NMP)中のオキシテトラサイクリンよりは溶解度が高い塩が生成されることを発見した。NMP製剤に水を添加すると、塩は沈殿する。

【0027】

インビトロでのオキシテトラサイクリンの放出速度の測定は、製剤を透析バッグ(Pierce社, Rockford, IL)に封入し、生理食塩水のレザバー中に配し、生理食塩水中の薬剤量を時間の関数として測定することによって行ってもよい。本発明の製剤を既存のオキシテトラサイクリン製剤と比較した。図1は本発明のオキシテトラサイクリン製剤が遊離の薬剤より実質的に遅い速度で生理食塩水中に放出されることを示している。

20

【0028】

本発明にかかるオキシテトラサイクリン組成物を調製するために、0.464グラムのオキシテトラサイクリンおよび0.203グラムのラウリン酸を3mlのNMPに添加した。混合液を60分間攪拌して透明の溶液を得た。この溶液の1mlを透析バッグに封入し、バッグを150mlのリン酸バッファー(pH7.4)中に懸架した。種々の間隔でアリコートを採取し、オキシテトラサイクリン濃度を分光光度計で測定した。図1に示す結果はオキシテトラサイクリンが120時間以上の間バッグから拡散し続け、その時点で、存在するオキシテトラサイクリンの約50%しか放出されていなかったことを示している。

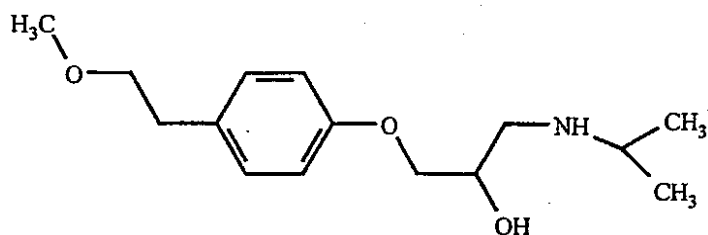
30

【0029】

(実施例2: メトプロロール)

メトプロロールは抗高血圧薬、抗狭心症薬、および抗不整脈薬であり、以下の構造を有する:

【化 2】



40

【0030】

そのコハク酸塩および酒石酸塩はいくつかの商標名で販売されている。これらの塩並びに塩基形態の薬剤はいずれも水への溶解度が高い。塩基型のメトプロロールを市販の酒石酸塩から標準的な方法で調製した。メトプロロールのアミン基をラウリン酸で中和すると、得られる塩は水に難溶であるが、医薬的に許容される非水性溶媒には易溶である。本発明にかかるメトプロロール組成物を調製するために、0.3224グラムのメトプロロール塩基および0.2661グラムのラウリン酸を2.415mlのNMPに添加した。混合液を30分間攪拌し

50

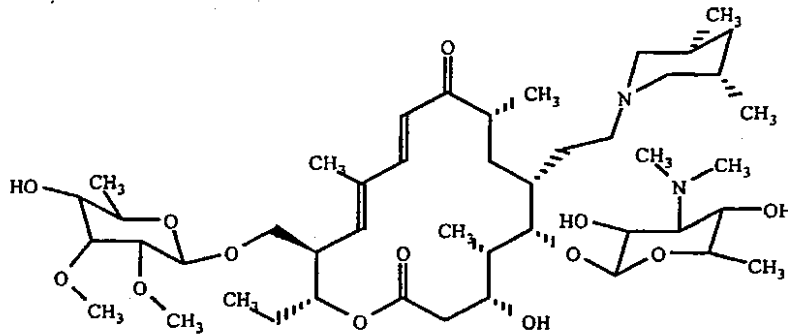
て透明な溶液を得た。この溶液の1mlを透析バッグに封入し、バッグを150mlのリン酸バッファ（pH7.4）中に懸架した。種々の間隔でアリコートを採取し、メトプロロール濃度を分光光度計で測定した。図2に示す結果はメトプロロールが48時間以上の間バッグから拡散し続けるが、メトプロロール塩基のコントロール溶液（150mgを1.124mlのNMPに溶解して調製）は迅速に拡散することを示している。

【0031】

（実施例2A：チルミコシン）

チルミコシンはマクロライド系抗生物質であり、以下の構造を有する：

【化3】



10

20

【0032】

これは広範な細菌に対して有効であり、ウシの呼吸器疾患の治療に使用される。基本型は水溶液中に中度の溶解性を示し、塩酸塩およびリン酸塩は水溶性が高い。高レベルではチルミコシンは心臓毒性を有し、そのため静脈内投与は行われない。安全性の理由で、感受性の高い種、例えばネコ、ヤギ、ブタ、およびウマでは、その使用はほとんど完全に回避されてきた。

【0033】

チルミコシンの2つのアミン基をいくつかの脂肪酸（例えばデカンC₁₀、ラウリンC₁₂、ミリスチンC₁₄、パルミチンC₁₆、ステアリンC₁₈、オレインC₁₈、エライジンC₁₈、リノレンC₁₈、およびエルシンC₂₂）で中和すると、得られる塩は水に難溶であるが、医薬的に許容される非水性溶媒に易溶である。塩の製剤を透析カセットに封入して生理食塩水中に配すると、チルミコシン塩が沈殿し、チルミコシンがバッグから徐々に放出される。放出速度は脂肪酸の鎖長（図3）、溶媒（図4）、およびチルミコシン-脂肪酸塩濃度（図5）と相関関係がある。

30

【0034】

（実施例3-インピトロにおけるチルミコシン塩）

10グラム（0.0115モル）のチルミコシンおよび0.0253モルの種々のカルボン酸（例えばそれぞれのアッセイでデカン酸、ラウリン酸、リノール酸、またはミリスチン酸）をフラスコに採取し、N-メチルピロリドンで最終容量を100mlとし、60分間攪拌して透明な溶液を得た。これらの溶液の1mlアリコート透析バッグに封入し、バッグを150mlのリン酸バッファ（pH7.4）を含有するフラスコ中に懸架した。約1時間以内にバッグ内で塩が沈殿するのが観察された。緩衝液のアリコートを種々の間隔で採取し、チルミコシンをHPLCで測定した。図3のデカン酸（C-10）およびラウリン酸（C-12）塩での結果は、チルミコシンが120時間以上にわたってバッグから拡散し続けることを示している。酸の鎖長が長いほどチルミコシンの放出が遅い。Micotil（登録商標）（Eli Lilly, Indianapolis, IN）はチルミコシンのリン酸塩であるが、これは易溶であり、バッグから迅速に拡散する。

40

【0035】

（実施例4-種々の溶媒中でのチルミコシン-ジデカン酸）

チルミコシンジデカン酸塩の溶液をいくつかの水混和性溶媒中で調製するために、10g

50

ラム（0.0115モル）のチルミコシンおよび0.0253モルのデカン酸を種々の溶媒に混合し、最終容量を100mlとした。実施例1の透析法を使用してインピトロでの放出速度を測定した。図4に示す結果は、放出速度は溶媒によって変化するが、いずれの溶媒でも図3に示すリン酸塩（Micotil（登録商標））で観察されるより放出が遅くなることを示している。

【0036】

（実施例5 - チルミコシン放出濃度の影響）

チルミコシンのジデカン酸塩の溶液を調製するために、30グラム（0.0345モル）または60グラム（0.0690モル）のチルミコシンをNMP中で2当量のデカン酸と混合し、最終容量を100mlとした。実施例1の透析法を使用してインピトロでの放出速度を測定したが、図5のデータは、初期濃度が高いほど放出速度が遅くなることを示している。

【0037】

（実施例6 - インピボにおけるチルミコシン）

チルミコシンのジデカン酸塩、ジラウリン酸塩、およびジミリスチン酸塩の製剤をN-メチルピロリドン中の100mg/ml溶液として調製し、45または75mg/kg体重の用量で、ネコの後頸部に皮下注射した。過去のデータは、25mg/kgの投与量のチルミコシンリン酸塩は、ネコには致死性であることを示している。注射後、ネコは低体温および昏睡状態となり、薬剤の生体学的利用能を示した。毒性はC₁₀より長い脂肪酸鎖長の製剤では実質的により低く、これらの製剤からの薬剤の放出がより緩慢であることと一致していた。全てのネコは生存し、注射の3日後には正常な挙動を示した。結果を以下の表1に概説する。

【0038】

表1：特定の時間間隔でのチルミコシンの血中レベル

チルミコシンとデカン酸、ラウリン酸、またはミリスチン酸の塩の製剤をN-メチルピロリドンに混合した100mg/ml溶液を9検体の健康な成体ネコに、記載する投与量で注射した。個々のネコに関する6時間および2日における血液細胞および血漿中の濃度の結果を表1に示す。

【表1】

カタログ番号	脂肪酸	投与量	6時間 血液細胞 ($\mu\text{g/ml}$)	6時間 血漿 ($\mu\text{g/ml}$)	2日目 血液細胞 ($\mu\text{g/ml}$)	2日目 血漿 ($\mu\text{g/ml}$)
1	C-12	45 mg/kg	5.8	11.3	0.9	0.5
2	C-12	75 mg/kg	5.5	18.0	1.5	1.5
3	C-12	75 mg/kg	2.5	9.9	0.9	1.0
4	C-14	45 mg/kg	2.4	7.5	0.9	1.1
5	C-14	75 mg/kg	6.7	11.6	9.1	4.6
6	C-14	75 mg/kg	3.5	6.1	1.5	0.7
7	C-10	45 mg/kg	3.7	15.9		
8	C-10	75 mg/kg	4.2	18.4		
9	C-10	45 mg/kg	3.3	9.1		

【0039】

組織においてもチルミコシン塩の試験をした。10%プロピレングリコール/グリセロールホルマル中の100mg/mlチルミコシン：ジラウリン脂肪酸塩を10mg/kgの用量で皮下投与し、ネコにおける生体内分布を測定した。

【0040】

ここに記載する方法は、種々の動物組織および血清、特にネコ肝臓、腎臓、および肺組織、および血清におけるチルミコシンの測定および定量のために開発された。当業者に認

識されるように、本発明から逸脱することなくここに記載する方法の多くの変法が可能である。

【 0 0 4 1 】

動物に10mg/kg体重のチルミコシン製剤を注射して2、3、4、7、14、および21日後に、腎臓、肝臓、および肺組織サンプルを回収した。結果を図8、9、および10に示す。ネコでは腎臓がマーカー組織であり、ウシおよびブタでは肝臓がマーカーであることが明らかになった。腎臓中のレベルは一貫して肝臓より高く、いずれの組織でも約48時間で C_{max} （腎臓：13.8mcg/gm；肝臓：7.3mcg/gm）に達した。肺の C_{max} は7.5mcg/gmであり、これは用量の注射後約48時間で観察された。検出可能なレベルのチルミコシンが試験の21日目まで組織に残存していた。

【 0 0 4 2 】

1mcg/gmの組織濃度での薬剤抽出率は約98%であった。種々のネコ組織におけるチルミコシンの検出限界は0.032mcg/gmであることが確認された。ネコ血清では、投与後（after fortification）0.15から6mcg/mlの濃度範囲にわたって95%の薬剤抽出率となった。検出限界は0.16mcg/mlで、0.15から6mcg/mlにわたって直線性があることが確認された。

【 0 0 4 3 】

（組織サンプルの調製）

組織サンプルを調製するために、ペーパータオル上でハサミまたはメスを使用して細切した。10mlのメタノールを各試験管に添加し、サンプルを個別に10から15分間ホモジナイズした。サンプルを氷上で1分間音波処理し、4 で10,000rpm、30分間遠心分離した。メタノール抽出物を新たな遠心管にデカントし、遠心管中で組織サンプルを10mLのメタノールおよび5.0mLの100mMリン酸で再懸濁した。遠心管をボルテックス処理し、4 で10,000rpm、30分間遠心分離した。抽出物を新たな遠心管にデカントし、4 で5000rpm、10分間遠心分離した。メタノール抽出物をフラスコ中の70mLの水に添加し、フラスコ中で攪拌、混合した。

【 0 0 4 4 】

各抽出物プールを固相抽出 C_{18} Sep-Pak Plus（登録商標）（SPE）カートリッジ（Waters社、Milford, MA）に負荷し、真空マニホールドまたは水圧ポンプを使用してカートリッジを通してプールを吸引した。サンプルの負荷が完全に終わった時点で、各SPEカートリッジを10mLの水、次いで10mLの25%アセトニトリル/水で、5mL/分未満の流速で洗浄した。SPEカートリッジを装置からはずし、真空デシケーター中、高真空下（26 in. Hg）で10分間、完全に乾燥させた。

【 0 0 4 5 】

5%酢酸/メタノールを用いて、分析物をSPEカートリッジから溶出させた。溶出物の最初の2.0mLのみを回収した。メスフラスコを反転させて混合し、4で一晩保管した。

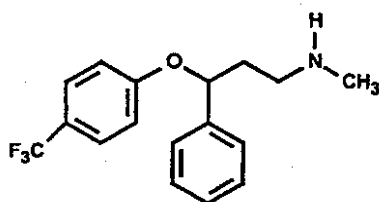
【 0 0 4 6 】

サンプル溶出物を0.22 μ mのPVDFフィルターを通して濾過し、HPLC（SphereClone（登録商標）5 μ mフェニルカラム（Phenomenex, Torrance, CA））で分析した。

【 0 0 4 7 】

（実施例7-フルオキセチン）

【 化 4 】



フルオキセチンは選択的セロトニン再取り込み阻害剤であり、ヒトの精神障害、例えば強迫性障害の治療に広く使用されている。フルオキセチンはイヌの攻撃的行動および分離

10

20

30

40

50

不安、およびネコの尿スプレー行為の治療に有効であることが明らかになっている。フルオキシセチンを、ラウリン酸塩として10%プロピレングリコール/グリセロールホルマル中に100および150mg/mlで、1:1の薬剤と脂肪酸の比率で調製する。インビトロでの放出速度論を、両薬剤について100mg/mLの濃度で、実施例1に記載した透析法を用いて試験したが、その結果を図6に示す。10%プロピレングリコール/グリセロールホルマル中のフルオキシセチン塩基(100mg/ml)を実験のコントロールとして使用した。フルオキシセチン塩基製剤は約160時間放出されるが、1:1(薬剤:L A)ラウリン酸製剤は700時間放出された。

【0048】

150mg/mLの濃度の脂肪酸塩製剤(フルオキシセチン:ラウリン酸の比率は1:1.1)を20および30mg/kgでネコに皮下注射した。同時に、2検体のネコに1mg/kg/日で28日間経口投与した。42日目まで血清サンプルを採取し、HPLC(35%アセトニトリル/リン酸バッファー(pH2.7)、C₁₈カラム)でフルオキシセチンについて分析した。結果は、脂肪酸塩製剤の1回皮下注射によって、42日間にわたって、毎日の経口投与に匹敵する薬剤濃度が提供されることを示唆している。

【0049】

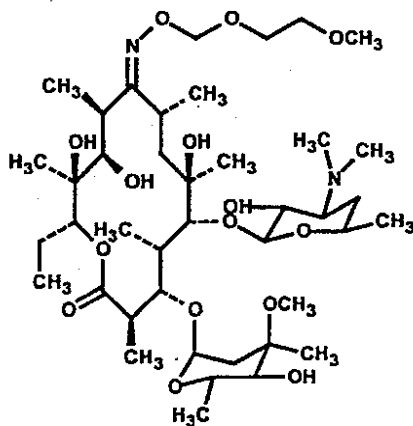
また、フルオキシセチンを10%プロピレングリコール/グリセロールホルマル中のリノール酸塩として調製し、透明な溶液を得た。この製剤も水中で沈殿することが明らかになった。

【0050】

(実施例8-ロキシスロマイシン)

ロキシスロマイシンは以下の構造を持つマクロライド系抗生物質である:

【化5】



【0051】

これは広範な細菌に対して有効であり、ウシの呼吸器疾患の治療に使用される。ロキシスロマイシンのアミン基を10%プロピレン/グリセロールホルマル中のリノール酸で中和し、200mg/mlの透明な溶液を得た。チルミコシンの場合のように、溶液を水に注入すると塩が沈殿した。

【0052】

(実施例9-テルピナフィン)

テルピナフィンは抗真菌剤であり、構造は以下に示す通りである:

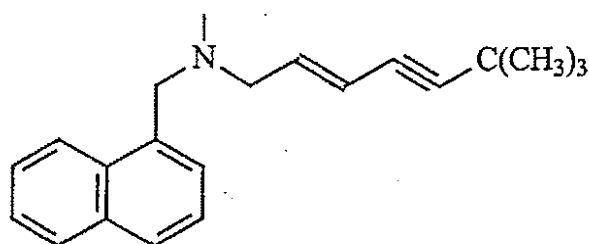
10

20

30

40

【化 6】



10

【 0 0 5 3 】

テルピナフィン¹は、真菌のエルゴステロール生合成における重要な酵素であるスクアリン (squaline) エポキシダーゼの特異的阻害剤である。テルピナフィンのアミン基を10%プロピレングリコール/グリセロールホルマル中のリノール酸で中和し、150mg/mlの透明な溶液を得た。得られた塩は高度に水に不溶であり、水に注入すると沈殿した。

【 0 0 5 4 】

本発明について、当業者がこれを生成および使用するための十分詳細な記述および例証を行ったが、本発明の意図および範囲から逸脱することのない種々の変更、修飾、および改良は明白である。

【 0 0 5 5 】

20

当業者に容易に認識されるように、本発明はその本来のものと同様に、目的を達成し、記載した目標および利点を得るために十分適当である。当業者はその修飾および他の使用を考え得る。それらの修飾は本発明の意図に含まれており、特許請求の範囲によって定義される。

【 0 0 5 6 】

当業者に容易に明白なように、種々の置換および修飾を本発明の範囲および意図を逸脱することなく、ここに開示する発明に施与してもよい。

【 0 0 5 7 】

本明細書に記載する全ての特許および文献は、本発明が属する分野の当業者のレベルを示している。

30

【 0 0 5 8 】

ここに例証的に記載する本発明は、ここに特に開示していない要素、制限なしに実践してもよい。使用した用語および表現は説明の用語として使用するものであって制限のものではなく、それらの用語および表現の使用にあたっては明記する特徴と同等のものまたはその一部を除外することを意図しないが、認識されるように、請求する本発明の範囲内で種々の修飾が可能である。従って、好ましい態様およびオプションな特徴によって本発明について特定の開示を行ったが、ここに開示するコンセプトの変更を当業者が再分類してもよく、それらの修飾および変更は添付の特許請求の範囲で定義される本発明の範囲内であると見なされることは理解されるべきである。

【 0 0 5 9 】

40

更に、本発明の特徴または観点がマーカッシュ (Markush) グループで記載されている場合は、当業者に理解されるように、マーカッシュ・グループの個々のメンバーまたはメンバーのサブグループでも記載される。例えば、Xが臭素、塩素、およびヨウ素から成る群から選択されると記載されている場合、Xが臭素であるという請求、およびXが臭素および塩素であるという請求は完全に記載されている。

【 0 0 6 0 】

他の態様は特許請求の範囲の範囲内である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 6 1 】

【図 1】本発明に従って調製したオキシテトラサイクリンが遊離の薬剤よりも遅い速度で

50

生理食塩水中に放出されることを示す図である。溶媒はDMSOであり、親油性対イオンはラウリン酸である。

【図2】本発明に従って調製したメトプロロールが遊離の薬剤よりも遅い速度で生理食塩水中に放出されることを示す図である。脂肪酸および溶媒はラウリン酸およびN-メチルピロリドンである。

【図3】薬理学的に活性な化合物（チルミコシン）の放出速度が、選択された脂肪酸の鎖長によって影響を受けることを示す図である。溶媒：N-メチルピロリドン；親油性対イオン：デカン酸およびラウリン酸。

【図4】インビトロにおけるチルミコシンの放出速度論に対する溶媒の影響を示す図である。親油性対イオン：ジデカン酸；チルミコシンは製剤中に100mg/ml。略語は以下の通り：PEG = ポリエチレングリコール、THFA = テトラヒドロフルフリルアルコール、DMA = ジメチルアセトアミド、ISO-DME = イソソルビドジメチルエーテル、DMSO = ジメチルスルホキシド、NMP = N-メチルピロリドン。

10

【図5】薬理学的に活性な化合物（チルミコシン）の放出速度が脂肪酸塩の濃度と関連することを示す図である。親油性対イオン：デカン酸。

【図6】インビトロにおけるフルオキセチン：ラウリン酸脂肪酸塩製剤の放出速度論を示す図である。

【図7】ネコにおける塩酸フルオキセチン（HCl）およびフルオキセチン：ラウリン酸脂肪酸塩（FAS）の薬物動態学の図である。

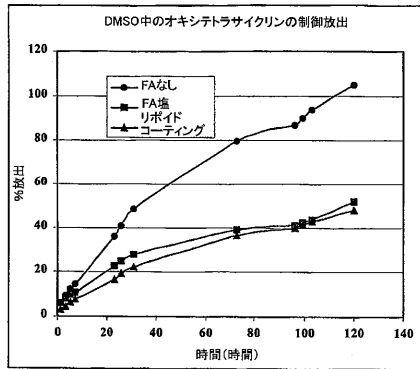
【図8】21日間にわたるネコ肺組織におけるチルミコシン濃度の片対数グラフである。8検体のオスおよび8検体のメスのネコを使用し、全ての組織タイプに関して10mg/kg体重を投与した。

20

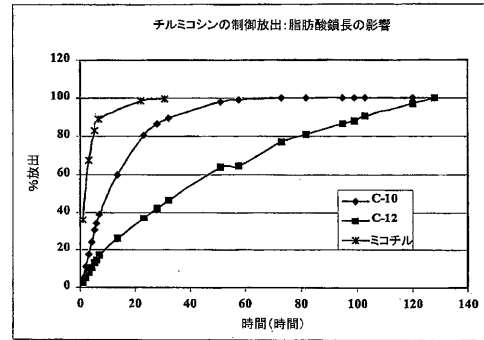
【図9】21日間にわたるネコ腎臓組織におけるチルミコシン濃度の片対数グラフである。8検体のオスおよび8検体のメスのネコを使用し、全ての組織タイプに関して10mg/kg体重を投与した。

【図10】21日間にわたるネコ肝組織におけるチルミコシン濃度の片対数グラフである。8検体のオスおよび8検体のメスのネコを使用し、全ての組織タイプに関して10mg/kg体重を投与した。

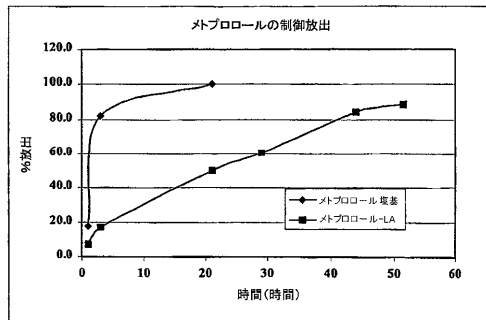
【図 1】



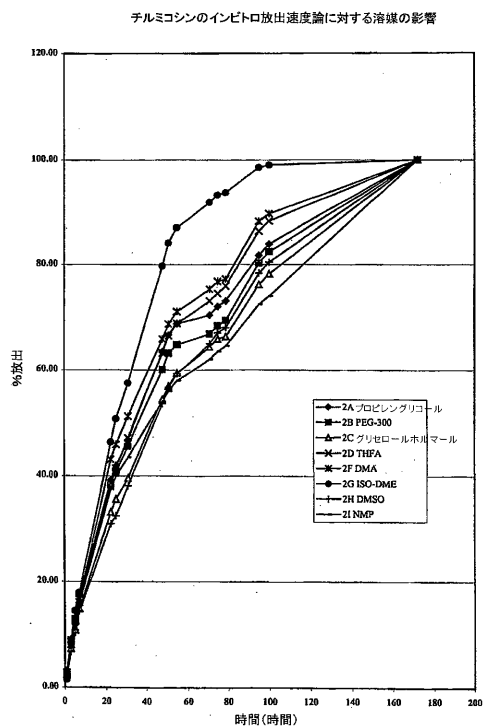
【図 3】



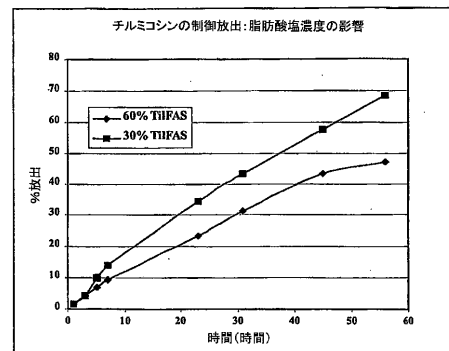
【図 2】



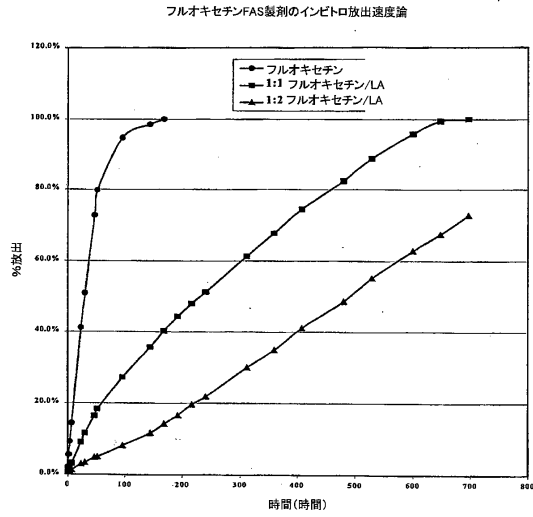
【図 4】



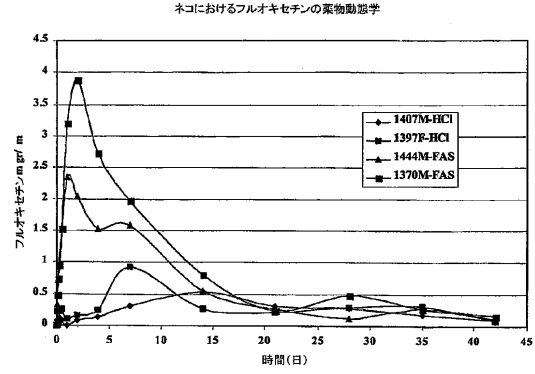
【図 5】



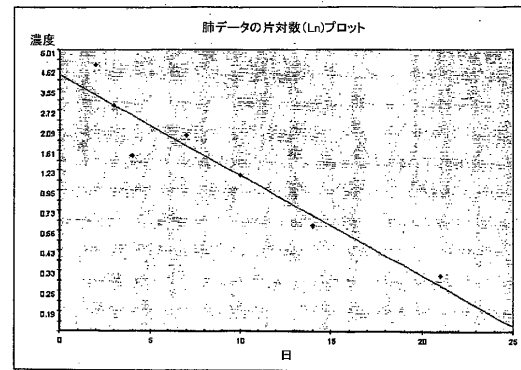
【図 6】



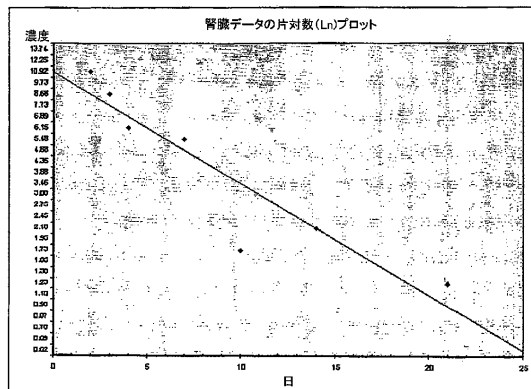
【図 7】



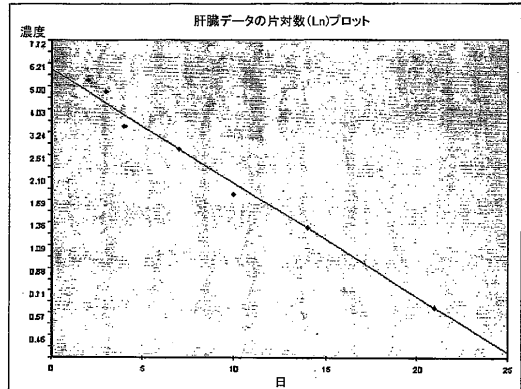
【図 8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18
A 6 1 K 31/245 (2006.01)	A 6 1 K 31/245
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/4704 (2006.01)	A 6 1 K 31/4704
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 31/65 (2006.01)	A 6 1 K 31/65
A 6 1 K 31/7036 (2006.01)	A 6 1 K 31/7036
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 23/02 (2006.01)	A 6 1 P 23/02
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10

(74)代理人 100156915

弁理士 伊藤 奈月

(72)発明者 マーシー, イェラミリ, ブイ, エス, エヌ

アメリカ合衆国 27523 ノース キャロライナ州 エイベックス, オーク ストリーム レ
ーン 2212

(72)発明者 スーバ, ロバート

アメリカ合衆国 04062 メーン州 ウィンダム, ポープ ロード 215

審査官 遠藤 広介

(56)参考文献 国際公開第99/056725(WO, A1)

特表2001-512487(JP, A)

特開平11-171794(JP, A)

特開平02-115118(JP, A)

特開平01-149732(JP, A)

特開平08-157391(JP, A)

特表平08-508032(JP, A)

特開昭55-143910(JP, A)

特表2000-513011(JP, A)

特表2000-516614(JP, A)

M.H.Raghib et al., Small-animal Studies of Potential Copper-containing Injectables, J
Control Release., 1989年, Vol.9, p.57-64

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 47/12

A61K 9/08

A61K 31/137

A61K 31/138

A61K 31/165

A61K 31/18

A61K 31/245

A61K 31/445

A61K 31/4704

A61K 31/496

A61K 31/505

A61K 31/5415

A61K 31/65

A61K 31/7036

A61K 31/7048

A61K 47/10

A61K 47/14

A61K 47/20

A61K 47/22

A61K 47/32

A61K 47/34

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)