

(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2015-510935

(P2015-510935A)

(43) 公表日 平成27年4月13日 (2015.4.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	4 C 0 7 6
A 6 1 K 33/30 (2006.01)	A 6 1 K 33/30	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-501777 (P2015-501777)	(71) 出願人	506299054
(86) (22) 出願日	平成25年3月14日 (2013.3.14)		ナノセラピューティクス・インコーポレイ
(85) 翻訳文提出日	平成26年11月19日 (2014.11.19)		テッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/031336		NANOTHERAPEUTICS, I
(87) 国際公開番号	W02013/142258		NC.
(87) 国際公開日	平成25年9月26日 (2013.9.26)		アメリカ合衆国32615フロリダ州アラ
(31) 優先権主張番号	61/771, 873		チュア、スウィート300、プログレス・
(32) 優先日	平成25年3月3日 (2013.3.3)		ブルーバード13859番
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	61/614, 333		弁理士 鯨島 睦
(32) 優先日	平成24年3月22日 (2012.3.22)	(74) 代理人	100068526
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100138900
			弁理士 新田 昌宏
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 封入ジエチレントリアミンペンタアセテート粒子の経口送達のための組成物および方法

(57) 【要約】

本開示は、ジエチレントリアミンペンタアセテート (DTPA) および酢酸亜鉛などの亜鉛塩の封入粒子を含む組成物、および該封入組成物を含む医薬組成物に関する。本開示は、有効量の本開示の組成物および医薬組成物を投与することによる治療方法、そのような封入粒子組成物の製造方法、および対応する組成物の製造方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ジエチレントリアミンペンタアセテート（DTPA）および亜鉛塩の粒子を含む、DTPAおよび該亜鉛塩が腸溶コートしたポリマーによって封入されている、組成物。

【請求項 2】

該粒子が約1mm以下の平均直径を有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

該粒子が約300 μm以下の平均直径を有する請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

該粒子が約100 μm以下の平均直径を有する請求項 3 記載の組成物。

10

【請求項 5】

DTPAが酸である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

DTPAが塩である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

該亜鉛塩が酢酸亜鉛である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】

酢酸亜鉛がDTPAの可溶性の量を約20%以上改善する請求項7記載の組成物。

【請求項 9】

腸溶コートしたポリマーが水可溶性ポリマーである請求項 1 記載の組成物。

20

【請求項 10】

腸溶コートしたポリマーがメタクリル酸コポリマーである請求項9記載の組成物。

【請求項 11】

DTPAが組成物の約0.01%～約90質量%の範囲の量で存在する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 12】

DTPAが組成物の約10%～約90質量%の範囲の量で存在する請求項11記載の組成物。

【請求項 13】

DTPAが組成物の約50%～約80質量%の範囲の量で存在する請求項12記載の組成物。

【請求項 14】

請求項 1 記載の組成物の製造方法であって、
DTPAを該亜鉛塩と混合して混合物を形成し、
該混合物を加工して平均直径が約0.1mm～約5mmの範囲の粗粒子を形成し、そして
該粗粒子を粉砕して平均直径が約0.1 μm以下の粒子を形成することを含む方法。

30

【請求項 15】

請求項 1 記載の組成物の製造方法であって、
DTPAを該亜鉛塩と混合して混合物を形成し、
該混合物を加工して平均直径が約0.1mm～約5mmの粗粒子を形成し、
該粗粒子をジェットミルで粉砕して平均直径が約0.1 μm以下の粒子を形成することを含む方法。

40

【請求項 16】

鉄のオーバーロードを治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の請求項 14中に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 17】

放射性核種への被爆を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の請求項 14中に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 18】

経口投与用に製剤化される請求項 1 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) / Office of Acquisitions Management, Contracts, and Grants (AMCG) により授与された政府支援 (HHS0100201100047C) によりなされた。該政府は本発明の一定の権利を有する。本願は、米国仮出願No. 61/614,333 (2012年3月22日出願) および米国仮出願No. 61/771,873 (2013年3月3日出願) の利益を主張する (これらの内容は本明細書の一部を構成する)。

【背景技術】

【0002】

本開示は、一般的には、ジエチレントリアミンペンタアセテート (DTPA) および亜鉛塩 (例えば酢酸亜鉛) の封入粒子を含む組成物、および該封入組成物を含む医薬組成物に関する。本開示は、該封入粒子組成物の製造方法、および対応する医薬組成物の製造方法に関する。本明細書に記載の該封入粒子は、DTPAを患者に非侵襲性の経路、例えば経口投与により投与するのを可能にする。

10

【0003】

患者の快適さおよびコンプライアンスの理由から、薬剤の経口投与が一般的に好ましい。しかしながら、DTPAを含む多くの薬剤は、中性pHで極性が高く、経口的に送達すると吸収が悪いかまたは変動しやすい。したがって、多くのそのような薬剤は、吸入または静脈内経路などのより侵襲性の経路により投与される。

【0004】

吸収されにくい薬剤の経口送達を改善する種々のアプローチが当該分野でよく知られている。例えば、難溶性薬剤は、大量の脂肪酸中の分散剤として投与するか、または粉碎してナノ粒子をうることができる。ここ10年間に、溶解特性の改善 (特に不溶性薬剤) およびより効率的に吸収されるように100ナノメートル~数ミクロンの薬剤粒子を生成するためのかなりの努力がなされている。しかしながら、それらアプローチはそれぞれ、ある種の欠点、例えば、不適切な安定性、製造困難、送達する薬剤との有害相互作用、または毒性量の透過促進剤または酵素阻害剤の使用などを抱えている。したがって、DTPAを非侵襲性に送達するための組成物および方法が依然として求められている。

20

【0005】

米国特許No. 5,145,684 (「684特許」) に記載のディスポーザブルナノ微粒子組成物は、非架橋表面安定化剤上に吸着されるか、またはその表面に結合した難溶性治療または診断剤からなる、サイズ約400ナノメートル以下の粒子である。684特許は、DTPAのナノ微粒子組成物に言及していない。ナノ微粒子組成物の製造方法は、are also described, for example, in US patents 例えば、米国特許5,518,187および5,862,999 (ともに「Method of Grinding Pharmaceutical Substances」に関する)、および米国特許No. 5,510,118 (「Process of preparing therapeutic compositions containing nanoparticles」) にも記載されている。ナノ粒子は、水に薬剤物質および表面修飾剤を分散させるか、または硬い粉碎媒質 (例えばシリカビーズまたはポリマー樹脂) 存在下の湿式粉碎により製造する。これらの方法は、ナノ粒子生成物を生成するためのさらなる工程として粉碎媒質の除去および乾燥を必要とする。

30

【0006】

窒素を用いる低温ジェット粉碎は、水性培地を混合することにより化学分解することができる医薬粉末剤のための適切なサイズ減少技術である。粉碎しながら、低温条件を用い、容易に酸化されるかまたは熱感受性物質は化学分解を調節し、これにより最終生成物の特性を保護および増強し、微細粒子を生成し/ナノ粒子サイズ収量を改善し、生成速度を増加させることができる (上記湿式媒質粉碎にさらなる工程を必要としない)。窒素を用いる低温ジェット粉碎方法は、米国特許No. 8,074,906 「Process for milling and preparing powders and composition produced thereby」に記載されている。

40

【0007】

DTPAキレート (Zn-DTPAおよびCa-DTPAを含む) およびDTPAキレートの空腸の取り込みを選択的に増加する浸透促進剤を含む組成物は、米国特許No. 7,914,767 (「767特許」) に

50

記載されている。767特許組成物は、経口投与すると少なくとも10%のDTPAキレートバイオアベイラビリティを示す。Zn-DTPAキレート（容易に利用可能な組成物ではなく）および消化管中で長期毒性を有しうるDTPAキレートの空腸取り込みを選択的に増加する浸透促進剤の組み込みは、767特許に記載されている。腸浸透促進剤には、中鎖グリセリド、マクロゴールグリセリド、ポリグリコール、具体的にはカプリロカプロイルマクロゴール-8-グリセリド、およびP糖タンパク質（Pgp）阻害剤（767特許中）。767特許組成物は、平均直径0.1~1mmのカプセル内に含まれる押し出しビーズの形である。キレート化せず、望ましくない長期毒性を生じうる浸透促進剤なしに、有害生理作用の可能性を最小限にしたままで、DTPAの全身取り込みをもたらず、容易に利用可能なDTPAの粒子を製造することができる要求が存在する。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、本開示のある局面は、腸溶コートしたポリマーにより封入された乾燥粉末としてジエチレントリアミンペンタアセテート（DTPA）の粒子を含む経口用組成物を提供する。ある態様において、DTPAの粒子の平均直径は約0.1 μ m~約0.1mmでありうる。該腸溶コートしたポリマーは、例えばメタクリル酸コポリマー（Eudragit L100）を含むポリマーであり得る。例えば、ある態様において、本開示は、Eudragit L100により封入されたDTPAの粒子を含む、DTPAの含有量が約50%~約80%である組成物を提供する。ある態様において、該組成物は、さらにDTPA可溶性を促進する第2化合物（例えば酢酸亜鉛など）を含みうる。

20

【0009】

ある態様において、本開示は、腸溶コートしたポリマーで封入された乾燥粉末としてDTPAの粒子を含み、さらにDTPAの可溶性を増強する第2化合物を含みうる医薬組成物を提供する。ある態様において、DTPAの可溶性は、第2化合物を加えることにより水性溶液中約20%（量）以上促進することができる。適切な第2化合物には、例えば亜鉛塩が含まれる。例えば、ある態様において、本開示は、DTPAおよび酢酸亜鉛の粒子を含む水性可溶性が改善された組成物を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

別の局面において、本開示は、DTPAの粒子を含む組成物の製造方法であって、DTPAを亜鉛塩と混合して混合物を形成し、該混合物を加工して平均直径が約0.1mm~約5mmの素粒子を形成し、次いで該粗粒子を粉砕して平均直径が約0.1 μ m~約0.1mmの粒子を形成することを含む方法を提供する。

30

ある態様において、粉砕工程はジェット粉砕（ジェットミル）を含みうる。

【0011】

さらに別の局面において、該開示は、鉄のオーバーロードまたは放射性核種への被爆を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量の本開示の医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0012】

40

1. 微粒子送達系

ある態様において、本開示は、腸溶コートしたポリマーにより封入された吸収されにくい薬剤、例えばDTPAの粒子を含む組成物（「微粒子送達系」または「PDS」ともいう）を提供する。ある態様において、該粒子は以下の直径を有しうる：例えば3mm以下、2mm以下、600ミクロン以下、500ミクロン以下、または300ミクロン以下。ある態様において、該粒子の平均直径は約0.1mm（100ミクロン）以下でありうる。例えば、該粒子は以下の直径を有しうる：約2.06mm（10メッシュシースブに対応する）以下、約1.68mm（12メッシュシースブに対応する）以下、約1.40mm（14メッシュシースブに対応する）以下、約1.20mm（16メッシュシースブに対応する）以下、約1.00mm（18メッシュシースブに対応する）以下、約0.853mm（20メッシュシースブに対応する）以下、約0.710mm（25メッシュシースブに対応する）以下

50

、約0.599mm（30メッシュシースに対応する）以下、約0.500mm（35メッシュシースに対応する）以下。ある態様において、該粒子は、直径が約300ミクロン以下であり、50メッシュシースを通過することができるかもしれない。

【0013】

本明細書で用いている、用語「薬剤」には、薬剤の対応する塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、および複合体が含まれる。すなわち、薬剤は、例えば遊離塩基、塩、水和物、プロドラッグ、溶媒和物（混合溶媒和物を含む）、または複合体（例えば医薬的に許容される複合体および/またはポリマーとの複合体）として存在しうる。

【0014】

本明細書で用いている、用語「吸収されにくい薬剤」、「低溶解性の薬剤」などは、中性pH緩衝液中の水可溶性が約20mg/ml以下の薬剤（その中性（すなわち非荷電）状態）を表す。例えば、DTPAの中性pH緩衝液の可溶性は<17.2mg/mlである。したがって、本明細書で用いているDTPA（DTPA、およびその塩、水和物、複合体など）は吸収されにくい薬剤である。可溶性を促進する化合物、例えば亜鉛塩、濃度約10mg/mlの酢酸亜鉛の添加は、DTPAの可溶性を約35%（約23.3mg/ml）増加させ、濃度約20mg/mlの酢酸亜鉛は、DTPAの可溶性を約83%（約31.5mg/ml）増加させる。ある態様において、本開示は、本開示のDTPAおよび酢酸亜鉛組成物を含む、水可溶性が改善された組成物を含む医薬組成物を提供する。

10

【0015】

ある態様において、本開示のPDSは、さらに少なくとも1のさらなる化合物、例えばさらなる薬剤を含みうる。該さらなる薬剤は、例えば金属塩、抗炎症剤、および鎮痛剤から選ばれうる。

20

【0016】

ある態様において、吸収されにくい薬剤は、PDSの約<10%～約90%（質量）の範囲の量で本開示の該組成物およびPDS中に存在しうる。例えば、吸収されにくい薬剤は、PDSの約10%～約90%、約50%～約90%、または約50%～約70%（質量）の範囲の量で存在しうる。ある態様において、該吸収されにくい薬剤は、PDSの約65質量%の量で存在しうる。さらに、ある態様において、改善された水可溶性を有する該医薬組成物は、該組成物の約65質量%の量のDTPA、および該組成物の約35質量%の量の酢酸亜鉛を含む。

30

【0017】

ある態様において、腸溶コートしたポリマーはEudragit L100でありうる。ある態様において、該腸溶コートしたポリマーは生分解性でありうる。ある態様において、該腸溶コートしたポリマーは生体内分解性でありうる。ある態様において、該腸溶コートしたポリマーは、FDAにより一般的に安全（GRAS）とみなされるかもしれない。

II. PDSの製造方法

【0018】

本開示は、以下の工程を含む、腸溶コートしたポリマーで封入された吸収されにくい薬剤の粒子を含む本開示の組成物の製造方法も提供する：

DTPAを亜鉛塩とともに混合して乾燥混合物を形成し、

該混合物を加工して平均直径が約0.1mm～約5mmの範囲の粗粒子を形成し、次いで該粗粒子をジェットミルで粉砕して平均直径が約0.1μm～約0.1mmの範囲の粒子を形成する。

40

【0019】

ある態様において、該粒子の平均直径は約0.1ミクロン～約0.1mmの範囲である。本開示に従って製造する微粒子物質（「粒子」ともいう）は、小ナノメートル～マイクロメートルサイズの粒子が望ましいかもしれない。例には、吸収されにくい薬剤を含むナノ粒子およびミクロ粒子形の医薬が含まれうる。多くの可能性と組み合わせがある。

【0020】

ある態様において、本開示の組成物の製造システムは、「例えばジェットミルに低温ガスを導入するためのベンチュリー形ノズルまたは「ティー」バルブを含み得る。いかなる特定の理論にも縛られることを望まないが、ジェットミルに導入する前の天恩温度（一般

50

的には0 以下)の乾燥ガスの組み合わせを用いて湿気による凝集を排除し、固着時の粒子の脆性破壊を促進することができ、微粉化効率の顕著な改善をもたらすための相乗的作用が認められた。この方法に用いるのに適した低温の液体には、液体アルゴン、液体窒素、液体ヘリウム、または粒子の脆性破壊をもたらす十分に低い温度を有するあらゆる他の液化ガスが含まれる。該低温の液体は、構成成分の揮発または過熱により生じるフィード物質の粉砕ロスおよび温度ダメージも抑制しうる。

【0021】

ある態様において、粉末を、温度調節容器、例えば被覆ホッパーまたはスクリーフィーダーに入れるか、または予め凍結する。低温の液体またはガスインプットを開け、流量および温度を望むプロセス条件にセットする。低温ガスインプットシステム、例えば窒素ガスと混合した液体窒素を、種々のガスインプットセットアップにおける主な担体ガスとして、標準市販ジェットミル、例えば、Trost Gem-T、Trost T-15、Fluid Air Aljet、Hosokawa Alpine AS Spiral Jet Mill、Sturtevant Micronizer、または同様のシステムと接続することができる。該システムの操作前セットアップには、温度プローブ、または流量メーター、例えば、TSI Model 4040 Flowmeterまたは同様のシステムをガスインプットまたはサイクロンの先端(空気抜きバッグの代わりに)に取り付け、種々のインプット圧で担体ガスをセットし、次いでガスフローおよび温度測定値(CFM)を記録することが含まれうる。粉砕プロセスは、パワーフィーダーをオンにし、次いで粉末を粉砕領域に通し、的確な操作条件に応じて、ジェット粉砕した粉末(典型的な粒子は~1~10ミクロン)を、または該サイクロン上のバックから(粒子<1ミクロン)カップまたは同様のレシーパーユニットに回収する。直径が約1ミクロン以下~約10ミクロンの粒子を、該粉末をカップから同じ操作条件下でジェットミルに複数回かけるか、または通過させることにより望む粒子サイズを得ることができる。

10

20

【0022】

ある態様において、該粒子は、平均直径が約0.1mm(100ミクロン)~約3mmでありうる。例えば、該粒子は以下の直径を有しうる:約2.06mm(10メッシュシーブに対応する)以下、約1.68mm(12メッシュシーブに対応する)以下、約1.40mm(14メッシュシーブに対応する)以下、約1.20mm(16メッシュシーブに対応する)以下、約1.00mm(18メッシュシーブに対応する)以下、約0.853mm(20メッシュシーブに対応する)以下、約0.710mm(25メッシュシーブに対応する)以下、約0.599mm(30メッシュシーブに対応する)以下、約0.500mm(35メッシュシーブに対応する)以下。ある態様において、該粒子は、直径が約300ミクロン以下であり、50メッシュシーブを通過することができるかもしれない。ある態様において、該粒子は、直径が約0.6mmまたはそれ以下である。

30

【0023】

ある態様において、該腸溶コートしたポリマーを加熱し、次いで吸収されにくい薬剤と混合する。

【0024】

ある態様において、本開示は、少なくとも一部が連続的製造プロセスであるプロセスを用いて腸溶コートしたポリマーで封入した吸収されにくい薬剤の粒子を含む本開示の組成物の製造方法を提供する。該方法は以下の工程を含みうる:

40

DTPAを亜鉛塩および腸溶コートしたポリマーと一緒に混合して混合物を形成し、

該混合物を該混合物を押し出すのに十分な温度に加熱し、

該混合物を押し出して平均直径が約0.1mm~約5mmの粗粒子を形成し、

該粗粒子を冷却し、次いで

該粗粒子を加工して(例えば粉砕(milling、grinding、またはcrushing)による)平均直径が約0.1mm以下の粒子を形成する。

【0025】

ある態様において、該粒子は、平均直径が約0.1mm(100ミクロン)~約3mmの範囲でありうる。例えば、該粒子は以下の直径を有しうる:約2.06mm(10メッシュシーブに対応する)以下、約1.68mm(12メッシュシーブに対応する)以下、約1.40mm(14メッシュシーブ

50

に対応する)以下、約1.20mm(16メッシュシープに対応する)以下、約1.00mm(18メッシュシープに対応する)以下、約0.853mm(20メッシュシープに対応する)以下、約0.710mm(25メッシュシープに対応する)以下、約0.599mm(30メッシュシープに対応する)以下、または約0.500mm(35メッシュシープに対応する)以下。ある態様において、該粒子は、直径が約300ミクロン以下であり、50メッシュシープを通ることができるかもしれない。ある態様において、該粒子は、直径が約0.1mmまたはそれ以下でありうる。

【0026】

ある態様において、該腸溶コートしたポリマーを加熱し、次いで難溶性薬剤と混合することができる。

III. 医薬組成物(最終投与剤形)

10

【0027】

本開示は、さらに、本開示の組成物を含む医薬組成物(「最終(投与)剤形」または「FDF」と言うことがある)を提供する。

【0028】

ある態様において、該医薬組成物は、さらに少なくとも1の賦形剤(例えば、腸溶コートしたポリマー、界面活性剤、および/またはおよび/または金属塩)、例えば医薬的に許容される賦形剤を含みうる。医薬的に許容される賦形剤の例は、例えば、E.W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciencesに記載されており、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、ポリプロピレングリコール、水、エタノールなどが含まれる。ある態様において、該医薬組成物はpH緩衝試薬、および湿潤剤または乳化剤も含む。

20

【0029】

ある態様において、該医薬組成物は経口投与用に製剤化することができる。この態様において、該医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、または他の経口投与剤形の形でありうる。そのような経口投与剤形は常套的手段により製造することができる。該医薬組成物は、液体、例えばシロップまたはサスペンションとして製造することもできる。該液体は、以下のものを含むことができる:懸濁化剤(例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素化食用油)、乳化剤(レシチンまたはアカシア)、非水性ビークル(例えば、アーモンド油、油状エステル、エチルアルコール、または分画植物油)、および保存料(例えば、メチルまたはプロピル-p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸)。該調製物は、香料、着色料、および甘味料も含むことができる。あるいはまた、該組成物は、水または別の適切なビークルで再構成する乾燥生成物として存在することができる。

30

【0030】

バツカルおよび舌下投与用の該組成物は、常套的プロトコールに従って錠剤またはローゼンジー剤の形をとりうる。

【0031】

該医薬組成物は、常套的坐剤基剤、例えば、PEG、ココアバター、または他のグリセリドを含む坐剤または停留浣腸として直腸投与するために製剤化することもできる。

40

【0032】

ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、非封入難溶性薬剤および/または他の剤形(例えばより侵襲性の剤形)に比べて吸収されにくい薬剤の改善された溶解性をもたらす。例えば、溶解性は、以下の分増加しうる:例えば、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、93%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、または200%、または例えば少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、100、または1000倍(米国薬局方で承認されたVanKel錠溶解装置により測定した)。

【0033】

ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、非封入難溶性薬剤および/または

50

他の剤形（例えばより侵襲性の剤形）に比べて難溶性薬剤の改善された経口バイオアベイラビリティをもたらす。例えば、吸収性は、以下の分増加しうる：例えば、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、93%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、または200%、または例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、100、または1000倍（例えば、前臨床動物モデルまたはヒト臨床評価におけるin vivo薬理動態試験により測定した）。

【0034】

ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、即時放出製剤である。そのような態様において、該医薬組成物は、非封入難溶性薬剤および/または他の剤形（例えばより侵襲性の剤形）に比べて難溶性薬剤のより急速な作用の発現をもたらす。例えば、作用の発現は以下だけ短くなりうる：例えば少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、93%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、または200%、または例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、100、または1000倍（例えば、前臨床動物モデルまたはヒト臨床評価におけるin vivo薬理動態試験により測定した）。

【0035】

ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は制御放出製剤である。そのような態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、吸収されにくい薬剤のより急速な作用の発現をもたらす。

【0036】

ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、非封入の吸収されにくい薬剤および/または他の剤形（例えばより侵襲性の剤形）に比べて減少した吸収変動性を有する。

【0037】

ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、同じ吸収されにくい薬剤を含む別の医薬組成物（別の剤形、例えばより侵襲性の剤形でありうる）に比べて患者のコンプライアンスを改善する。

IV. 医薬組成物の製造方法

【0038】

さらなる態様において、本開示は、さらに該粒子を製剤化することを含む医薬組成物の製造方法を提供する。

【0039】

ある態様において、該粒子は、単位用量、例えば錠剤またはカプセル剤に製剤化される。

【0040】

該医薬組成物がさらに少なくとも1の賦形剤を含むある態様において、本開示は、さらに該粒子を少なくとも1の賦形剤と混合して第2混合物を形成し、次いで該第2混合物を製剤化することを含む医薬組成物の製造方法も提供する。

【0041】

ある態様において、該粒子は、単位用量、例えば錠剤またはカプセル剤に製剤化される。

V. 治療方法

【0042】

本明細書に記載の医薬組成物は、対応する吸収されにくい薬剤の投与が望ましいあらゆる疾患または病状を治療するのに有用でありうる。例えば、DTPAを含む組成物は、鉄のオーバーロードまたは放射性核種への被爆を治療するのに有用でありうる。用語「治療（処置）する」、「治療」、および「治療すること」は、（1）疾患または病状の重症度または持続時間の減少、（2）疾患または病状と関連する1またはそれ以上の症状の軽減（必ずしも該疾患または病状は治癒しない）を表す。ある態様において、該治療方法は、さらに、疾患または病状の予防を含む。適切な対象には、例えばヒトおよび他の哺乳動物、例

10

20

30

40

50

えばマウス、ラット、イヌ、および非ヒト霊長類が含まれる。

【 0 0 4 3 】

ある態様において、本開示は、鉄のオーバーロードまたは放射性核種への被爆の治療方法であって、それを必要とする患者に有効量の本開示の医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 4 4 】

以下の実施例は、単に例示のためであって、本開示を限定するものではない。

【実施例 1】

【 0 0 4 5 】

ナノDTPA PDSの製造

質量64gのDTPA (Merck、USP) および36gの酢酸亜鉛 (Spectrum、USP) をTurbulaミキサーで乾燥混合した。次に、粉末をRetschミルを用いて粉碎して微粉末にした。600ミクロン以下の粒子をふるい (30メッシュ) にかけて分離した。混合物をグローブボックスに移し、Fluid Air Aljetジェットミル上方のBransonicsプーンフィーダーに入れた。液体およびガス窒素混合物を、各ジェット中120psi (+/- 10psi) の圧となるよう調整した。該粉末を約15分間かけてミルに入れ、該サイクロンの下方のカップに得られた粉末をさらに5回ミルに通した。バッグ中に得られた白色粉末は、直径100ミクロン以下の、高い静電性の粒子を含む > 80gのナノDTPA粉末を含んだ。

【実施例 2】

【 0 0 4 6 】

腸溶コートした経口ナノDTPAカプセルの製造

実施例 1 で製造したナノDTPA粒子を含む持続放出経口剤形 (ゼラチンカプセル) を以下のごとく製造した。実施例 1 で製造したナノDTPA PDSを乾燥混合して正しいカプセル充填重量 (400 ~ 500mg) を達成し、望む用量とした。次に、空のゼラチン #1カプセルにFast-CAP充填器で該混合物を充填し、470mgのナノDTPAを含むカプセルを得た (300mg ジエチレントリアミンペンタアセテートおよび170mg 酢酸亜鉛から得た)。腸溶コーティングを、噴霧器アタッチメントを装着した回転パン塗布器中で行った。スプレーヘッドに、乾燥窒素ガスフィードおよびペリスタポンプによる液体フィードを適用した。該コーティングは、97% / 3% イソプロパノール / 水溶液中に溶解したEudragit L100からなる。試料を採取し、ローディングの均一性、コーティングの均一性、含有量の均一性、および分解時間を確認した。

【実施例 3】

【 0 0 4 7 】

腸溶コートした経口ナノDTPAカプセル剤の分解

腸溶コートした製剤は、水性環境中で酸性であり、嘔吐を誘発することがあるDTPAに対する胃の暴露を減少させるために提唱された。カプセル剤を胃の環境に似た酸性緩衝液に120分間暴露した。2時間終了時に、pHを22時間中性に上げた。合格するには、USP分解装置を用いた酸性緩衝液中で最初の2時間の放出が含有量のわずか10%でなければならない。カプセル剤について、USP < 905 > に従って決定される含有量の均一性も検討した。

【実施例 4】

【 0 0 4 8 】

ラットにおけるアメリシウム - 241脱統合 (decorporation)

本開示の60mg/kg DTPAの経口ナノDTPAカプセル剤の、齧歯類における脱統合および排泄特性を15mg/kg DTPAの公に利用可能な現在認可されている製品であるIV Zn-DTPA溶液と比較した。試験は、単回低用量の全身Am-241、次いで経口ナノDTPAカプセルが有効性のエンドポイントとして十分な放射線量の低下をもたらすことができるデータが得られるように設計した。試験のこのセットにおいてアイソトープ (Am-241) に暴露後24時間にすべてのDTPA投与を開始し、暴露後の実際の緊急反応時間をシミュレートした。以下の2セットの測定を行った：(1) 2、4、および7日間の内部組織レベル、および(2) 尿および糞便中の1日排泄濃度。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 9 】

動物を2用量、4用量、または7用量処置した時に観察された、ナノDTPAカプセル（PO 60 mg/kg DTPAを投与した）と比較したZn-DTPA溶液（15mg/kg DTPAを1日1回IV投与した）の組織含有量（肺、腎臓、脾臓、心臓、および肝臓）または排出量（尿および糞便）に有意な差はみられなかった。各DTPA製剤を投与後の組織濃度はDTPA処置を受けなかったコントロール動物に比して有意に低かった。Am-241結合が示された一次組織である組織濃度は、2用量（ 116.37 ± 26.90 および 181.04 ± 31.93 nCi vs. 594.85 ± 158.75 nCi）、4用量（ 81.70 ± 11.53 および 137.94 ± 28.40 nCi vs. 306.63 ± 18.23 nCi）、および7用量（ 55.42 ± 19.68 および 114.32 ± 61.10 nCi vs. 441.06 ± 56.49 nCi）後に、本開示のナノDTPAカプセルの経口投与およびIV Zn-DTPAではDTPA処置を受けなかったコントロールに比べて有意な濃度低下が認められた。3、5、および8日間の観察期間にわたりすべての群で組織における一般的減少傾向がみられた。すべてのデータは、総Am-241活性（nCi）/200 μ l血液、乳化組織、または排泄物（尿および糞便）で表す。これら予備試験は、60mg/kg DTPAの本開示の経口ナノDTPAカプセルが、全身Am-241暴露の減少において現在認可されている製品について利用可能な最高用量である15mg/kgで投与したIV Zn-DTPAと実質的に等価であることを示す。

10

【 実施例 5 】

【 0 0 5 0 】

イヌにおけるアメリシウム - 241の脱統合

本試験の目的は、雄ビーグル犬にZn-DTPA注射用溶液またはナノDTPAカプセルのいずれかを単回投与した後の血中DTPA濃度を評価することであった。Zn-DTPA溶液対ナノDTPAカプセルの単回用量薬物動態（PK）試験群にはPK試験に用いる9試験群が含まれた。Zn-DTPA溶液は、静脈内（IV）および口（経口、PO）に送達され、ナノDTPAカプセルは、PO投与された。IV Zn-DTPA用量は、60 kgの成人に対する現在の推奨用量に一致した（1000mg/60 kg = 16.7mg/kg Zn-DTPA、または12.6mg/kg DTPA）。PO送達したZn-DTPA用量を、ナノDTPAカプセルの提唱された有効用量の1/10xおよび1xに等しい用量で送達された現行薬剤と比較した。ナノDTPAカプセルの3製剤を、ナノDTPA粉末および異なるカプセルサイズの種々の製剤を検討するために試験した。各ナノDTPAカプセル製剤の用量は、2または6カプセルであり、DTPA用量の計算値をカプセル中のDTPAの量および体重に基づいて確認した。

20

【 0 0 5 1 】

用量6mg DTPA/kgでPO送達したZn-DTPA溶液のバイオアベイラビリティ（パーセント）は、投与後72時間で12.26%であった。用量60mg DTPA/kgでPO送達したZn-DTPA溶液のバイオアベイラビリティ（パーセント）は、投与後72時間で各12.67%であった。55.9および172.6mg DTPA/kgのサイズ1のナノDTPAカプセルのバイオアベイラビリティ（パーセント）は、投与後72時間で各12.52%および14.02%であり、経口送達したZn-DTPA溶液と同様の吸収性であることを示した。58.8mg DTPA/kgの非コートサイズ1ナノDTPAカプセルを投与後のバイオアベイラビリティ（パーセント）は、投与後72時間で9.59%であり、ナノDTPAカプセルの腸溶コーティングによる改善が示された。

30

【 実施例 6 】

【 0 0 5 2 】

イヌにおけるアメリシウム - 241の脱統合

本試験の目的は、アメリシウム-241（Am-241）の可溶性クエン酸複合体を静脈内（IV）投与した雄および雌ビーグル犬におけるナノDTPAカプセルの1日用量の用量関連効果を評価することであった。24匹の雄および雌ビーグル犬に順化のための14日間の隔離期間を設けた。隔離から解放した動物を体重測定し、試験動物または予備に無作為化した。試験動物の平均体重は、 8.6 ± 0.9 kg（雄 9.0 ± 1.0 kg；雌 8.2 ± 0.7 kg）であった。無作為化後、動物を、放射性核種投与前24時間、代謝ケージに順化させた。第0日に、動物は、 $^{241}\text{Am}(\text{III})$ -クエン酸塩の単回IV投与を受けた。放射性核種投与後1日に、ナノDTPAカプセルの異なる4用量の1つ [1、2、または6 カプセル/日、または2カプセルを2回/日]、陽性対象としてIV Zn-DTPA [15mg/kg]、またはプラセボとしてIV生理食塩水を投与した

40

50

。ナノDTPAカプセル、IV Zn-DTPA、またはIV生理食塩水は試験第1日～第14日に投与した。尿および糞便を毎日採取した。動物を第21日に安楽死させ、組織を採取した。尿、糞便、および組織試料のAm-241含有量を分析した。

【0053】

毎日および累積尿試料データは、すべてのナノDTPAカプセル用量レベルでZn-DTPA IV処置と統計的に同様のAm-241の尿排泄レベルを示した。Zn-DTPA処置群では、生理食塩水プラセボと比べて尿中に排泄されるAm-241活性が約9.4倍であり、また、ナノDTPAカプセル用量群では、生理食塩水プラセボと比べて尿中に排泄されるAm-241活性が7.6～9.5倍であった。肝臓および腎臓試料からのデータは、生理食塩水プラセボと比べてZn-DTPA IVおよび経口ナノDTPAカプセルで処置後の組織に残るAm-241の約40～80%の減少を示す。すべてのナノDTPAカプセル投与群は、Zn-DTPA IV処理群と統計的に同様と思われる。

10

【実施例7】

【0054】

ナノDTPAカプセルを用いるイヌの28日間経口カプセル毒性試験

本試験の目的は、イヌに少なくとも28日間経口カプセルを毎日投与したときのナノDTPAカプセルの毒性を評価し、14日間回復後のあらゆる効果の可逆性、持続性、または遅延発生を評価することであった。コントロール群（グループ1）の動物に6プラセボカプセルを毎日投与した。処置群（グループ2、3、および4）の動物に、300mg活性DTPA/カプセルを含む2、6、または12カプセル、または60、180、または360mg DTPA/kg/日を投与した。毒性の評価は、死亡率、臨床徴候、体重、体重変化、餌摂取量、心電図、眼科的観察、および臨床および解剖病理学に基づいた。

20

【0055】

試験の過程中、被験物質関連死はみられなかった。無形液体糞便の発生率と頻度は、一般的に用量レベルに応じて増加し、被験物質に関連すると考えられた。無形液体糞便の増加は、動物の全身状態の変化や体重増加の減少をもたらさず、有害とは考えられなかった。応答の発生率と頻度は、処置動物でわずかに増加したが、その増加は用量反応性ではなかった。グループ2の動物は2カプセル/日を投与され、嘔吐の発生率が最も低かったので、嘔吐の増加は投与カプセル数/日に関連するかもしれない。他の被験物質関連臨床所見は投与中または回復期中みられなかった。平均体重および全体重増加の被験物質関連変化は投与中または回復期中みられなかった。餌消費量の被験物質関連変化は投与中または回復期中みられなかった。該結果は、試験したすべての用量でナノDTPAカプセルの安全性を証明する。

30

【0056】

本開示の他の態様は、本明細書および本明細書に記載した本開示の実施を考慮して当業者に明らかであろう。明細書および実施例は、本開示の真の範囲および精神を示す単に例示であると考えべきである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/031336

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/198 A61K9/48 A61K9/50 A61K31/315 A61P39/04 A61K45/06 ADD. 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) A61K A61P 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) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/196273 A1 (SHANKAR GITA NATARAJAN [US] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) claims; example 5	1,9-13, 16-18
X	WO 2007/008480 A1 (NANOTHERAPEUTICS INC [US]; TALTON JAMES D [US]) 18 January 2007 (2007-01-18) example 4 ----- -/-	1-4, 16-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 22 April 2013		Date of mailing of the international search report 13/05/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Venturini, Francesca

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/031336

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>anonymous: "Nanotherapeutics Gets FDA Orphan-Drug Status for NanoDTPA™ Capsules to Treat Radiation Exposure",</p> <p>22 June 2011 (2011-06-22), XP002695836, Retrieved from the Internet: URL: http://www.prweb.com/releases/2011/6/prweb8590302.htm [retrieved on 2013-04-22] the whole document</p> <p>-----</p>	1,16-18
X,P	<p>JOSEPH D. REDDY ET AL: "Preclinical Toxicology, Pharmacology, and Efficacy of a Novel Orally Administered Diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) Formulation", DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, vol. 73, no. 5, 1 August 2012 (2012-08-01) , pages 232-242, XP55060578, ISSN: 0272-4391, DOI: 10.1002/ddr.21018 the whole document</p> <p>-----</p>	1,16-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/031336

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007196273 A1	23-08-2007	AU 2007259408 A1	21-12-2007
		CA 2637215 A1	21-12-2007
		EP 1983973 A1	29-10-2008
		JP 4975047 B2	11-07-2012
		JP 2009526853 A	23-07-2009
		US RE42748 E1	27-09-2011
		US 2007196273 A1	23-08-2007
		WO 2007145682 A1	21-12-2007

WO 2007008480 A1	18-01-2007	CA 2614409 A1	18-01-2007
		EP 1922150 A1	21-05-2008
		JP 2009500163 A	08-01-2009
		US 2008029625 A1	07-02-2008
		WO 2007008480 A1	18-01-2007

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 39/04 (2006.01)		A 6 1 P 39/04	
A 6 1 P 39/00 (2006.01)		A 6 1 P 39/00	
A 6 1 K 9/51 (2006.01)		A 6 1 K 9/51	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100162684
弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100176474
弁理士 秋山 信彦

(72)発明者 ジェイムズ・デイビッド・タルトン
アメリカ合衆国 3 2 6 0 6 フロリダ州ゲインズビル、ノースウエスト 1 0 レイン 1 1 4 4 5 番

F ターム(参考) 4C076 AA30 AA31 AA65 BB05 CC21 CC26 EE11J EE48J FF25 FF32
FF68 GG03 GG16
4C086 AA01 AA02 HA03 MA02 MA03 MA04 MA05 MA07 MA10 MA38
MA41 MA43 MA52 NA05 NA12 NA13 NA14 ZC37
4C206 AA01 AA02 FA53 MA02 MA03 MA04 MA05 MA29 MA30 MA58
MA61 MA63 MA72 NA05 NA12 NA13 NA14 ZC37