

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-143185

(P2004-143185A)

(43) 公開日 平成16年5月20日(2004.5.20)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/277	A 6 1 K 31/277	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 5/28	A 6 1 P 5/28	

審査請求 未請求 請求項の数 19 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-41583 (P2004-41583)	(71) 出願人	300022641
(22) 出願日	平成16年2月18日 (2004.2.18)		アストラゼネカ アクチボラグ
(62) 分割の表示	特願2002-567261 (P2002-567261) の分割		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル テルイエ (無番地)
原出願日	平成14年2月22日 (2002.2.22)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	0104749.7		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成13年2月27日 (2001.2.27)	(74) 代理人	100076691
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		弁理士 増井 忠式
(31) 優先権主張番号	0102572-5	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成13年7月19日 (2001.7.19)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬製剤

(57) 【要約】

【課題】 ビカルタミドの治療有効性を増加させることにより、従来のビカルタミド製剤を改良すること。

【解決手段】 ビカルタミドおよび3から6のpK_aを有する腸溶性ポリマーを含んでいる医薬製剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者への粘膜投与のための医薬製剤であって、3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリマーを含む固体分散体中にピカルタミドを含む製剤。

【請求項 2】

該腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (HPMCAS)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルアセテートフタレート (PVAP)、セルロースアセテートフタレート (CAP)、メチルセルロースアセテートフタレート、エチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、セルロースプロピオネートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースブチレートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルローストリメリテート、セルロースアセテートトリメリテート (CAT)、メチルセルロースアセテートトリメリテート、エチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテートスクシネート、セルロースプロピオネートトリメリテート、セルロースブチレートトリメリテート、セルロースアセテートテレフタレートおよびセルロースアセテートイソフタレートから選択される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

該腸溶性ポリマーが HPMCP グレード HP-50、HPMCP グレード HP-55、HPMCP グレード HP-55S、HPMCAS グレード AS-LF、HPMCAS グレード AS-MF、HPMCAS グレード AS-HF、HPMCAS グレード AS-LG、HPMCAS グレード AS-MG、HPMCAS グレード AS-HG、メタクリル酸コポリマーグレード A およびメタクリル酸コポリマーグレード B から選択される、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

該腸溶性ポリマーが HPMCP グレード HP-55S、HPMCAS グレード AS-LG およびメタクリル酸コポリマーグレード A から選択される、請求項 3 に記載の製剤。

【請求項 5】

ピカルタミド：腸溶性ポリマーの重量比が 1 : 0.25 から 1 : 10 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6】

固体分散体が湿潤剤を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 7】

患者の前立腺癌を処置するおよび / または前立腺癌の危険を減少させるために患者へ粘膜投与可能なピカルタミドの 1 日医薬用量であって、3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリマーを含む固体分散体中のピカルタミドを 25 から 1000 mg 含んでいる用量。

【請求項 8】

腸溶性ポリマーが請求項 2 から 4 のいずれかの 1 項により定義される、請求項 7 に記載の用量。

【請求項 9】

ピカルタミド：腸溶性ポリマーの重量比が 1 : 0.25 から 1 : 10 である、請求項 7 または 8 に記載の用量。

【請求項 10】

固体分散体が湿潤剤を含む、請求項 7 から 9 のいずれかの 1 項に記載の用量。

【請求項 11】

医薬品として使用するための、ピカルタミドを含む 3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリ

マーの固体分散体。

【請求項 1 2】

腸溶性ポリマーが請求項 2 から 4 のいずれかの 1 項により定義される、請求項 1 1 に記載の固体分散体。

【請求項 1 3】

固体分散体が湿潤剤を含む、請求項 1 1 または 1 2 に記載の固体分散体。

【請求項 1 4】

患者におけるピカルタミドの生物学的利用能を増加させるための、患者へ粘膜投与可能な医薬品の製造における、ピカルタミドを含む固体分散体中の 3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリマーの使用。

10

【請求項 1 5】

ピカルタミド血漿濃度の患者間変動性を減少させるための、患者へ粘膜投与可能な医薬品の製造における、ピカルタミドを含む固体分散体中の 3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリマーの使用。

【請求項 1 6】

患者の前立腺癌を処置するおよび/または前立腺癌の危険を減少させるための、患者へ粘膜投与可能な医薬品の製造における、ピカルタミドを含む固体分散体中の 3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリマーの使用。

【請求項 1 7】

医薬品がピカルタミドの 1 日用量として提供され、および 25 から 1000 mg のピカルタミドを含む、請求項 1 4 から 1 6 のいずれかの 1 項に記載の使用。

20

【請求項 1 8】

ピカルタミド：腸溶性ポリマーの重量比が 1 : 0.25 から 1 : 10 である、請求項 1 4 から 1 7 のいずれかの 1 項に記載の使用。

【請求項 1 9】

固体分散体が湿潤剤を含む、請求項 1 4 から 1 8 のいずれかの 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はピカルタミドおよび 3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリマーを含んでいる医薬製剤に関する。本発明はまた、そのような製剤により提供されるピカルタミドの 1 日医薬用量にも関している。加えて、本発明はピカルタミドの生物学的利用能を増加させるための、ピカルタミド血漿濃度の患者間変動性を減少させるための、または患者の前立腺癌を処置するおよび/または前立腺癌の危険を減少させるための、ピカルタミドを含む固体分散体中のそのような腸溶性ポリマーの使用に関する。

30

【背景技術】

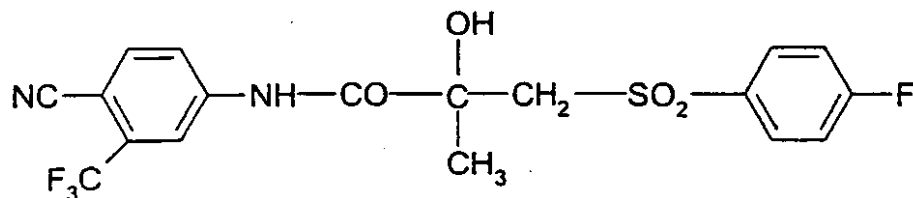
【0002】

ピカルタミド (bicalutamide)、非ステロイド性の抗アンドロゲン剤、は 4'-シアノ- , , -トリフルオロ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオノ-m-トルイジドのラセミ化合物であり、アストラゼネカ (AstraZeneca) 商品名 CASODEX (商標) として知られている。EP-100172 は実施例 6 の表の 8 番目の化合物として 4'-シアノ- , , -トリフルオロ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオノ-m-トルイジド (EP-100172 では 4-シアノ-3-トリフルオロメチル-N-(3-p-フルオロフェニルスルホニル-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル) アニリンと名付けられている) を開示している。対応する構造は式 I に示されている：

40

【0003】

【化1】



I.

10

【0004】

ピカルタミドは前立腺癌と闘うために使用できる。抗アンドロゲン剤としてのピカルタミドの特性および有用性は、B J A Furrer, Urology, 1996, 47 (Suppl. 1A), 13-25、およびG J C Kolvenbager, Urology, 1996, 47 (Suppl. 1A), 70-79に概説されている。ピカルタミドは、男性において前立腺癌と闘うために通常の経口錠剤型（例えば、150mgの1日単一処置量で）で使用される。患者に対するピカルタミドの生物学的利用能はある程度、胃腸管における薬剤の溶解速度および溶解度により決定され、それは胃腸管における粘膜を通じた吸収に影響する。一連の製剤についてのピカルタミドの相対的生物学的利用能は、ピカルタミド投与後の、経過時間に対する血漿ピカルタミド濃度のグラフにおいて、曲線下面積（AUC）を決定することにより評価できる。薬剤の最適以下の溶解速度および溶解程度の結果として、通常の錠剤型で投与されたピカルタミドの生物学的利用能に高い程度の患者間変動性が観察される。これは、一部の患者に最適以下の処置効力をもたらすことがあり得る。加えて、通常錠剤の投与後に達成可能な最大全身暴露は限定されており（150mgを超える通常錠剤投与量でのような）、ピカルタミド生物学的利用能の著しい減少が存在する。300mgより高い通常錠剤投与量でも、全身暴露のさらなる著しい増加は達成できない。

20

【0005】

患者間の薬物吸収変動性が減少する結果として、薬物の生物学的利用能を増加させることおよび/またはピカルタミド血漿濃度の患者間変動性を減少させることにより、の治療的可能性を広げることが望ましいと考えられる。

30

【0006】

このような生物学的利用能の増加は、通常製剤で見られる生物学的利用能と同一のレベルを達成するために必要とされる、ピカルタミドの1日用量の減少を可能にすることにおいて有用であるはずである。

【0007】

相対的により高い生物学的利用能を達成することで生じ得る利点は、現在通常の製剤で治療されるより進んだ段階の前立腺癌に対する拡大された治療有効性であろう。例えば、このことは、例えば、単一処置としてピカルタミドを使用し（即ち、LHRH類似体治療または外科的摘除と組み合わせられない）、転移性前立腺癌の患者を処置するために有用であろう。

40

【0008】

別の利点としては、ピカルタミド吸収の患者間変動性を減少させる結果として、ピカルタミドの血漿濃度の患者間変動性を減少させるためにも望ましいであろう。このことは、治療の予測精度を高くし、患者集団における治療の均等性を増加させるであろう。EP-0988863は、溶解性が悪い薬剤一般の生物学的利用能を増加させる問題点を取り扱っている。ピカルタミドについては具体的に対処しているわけではない。開示される解決法は、水不溶性イオンポリマーと薬物との水不溶性複合体を含む製剤を提供することである。特定のクラスのポリマーを必要とするわけではなく、そのポリマーは、陽イオン性ま

50

たは陰イオン性であり得るが、約 80,000 D を超える分子量および約 50 に等しいまたはそれを超えるガラス転移温度を有する必要がある。

【0009】

EP-1027886 もまた、溶解性が悪い薬剤一般の生物学的利用能を増加させる問題点を取り扱っている。ここでも、ピカルタミドについては特に対処されていない。開示される解決法は、低溶解度薬物とポリマーとを含む固体分散体制剤を提供することである。このポリマーは、50% 相対湿度で測定されるガラス転移温度が少なくとも 100 である限り、多数の可能なポリマーのいずれかでよい。いくつかの腸溶性ポリマー（例えば、HP-50TM、HP-55TM および HP-55STM グレード等の HP MCP ポリマー）は明らかに使用から除外されているが、これは 50% 相対湿度における平衡でこれらポリマーのいずれもが十分な水を吸収しそれぞれのガラス転移温度が 100 未満に降下すると説明されているからである。別の腸溶性ポリマーであるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCA S）も、単独で用いられる場合は除外される。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、上で考察したようなピカルタミドの治療有効性を増加させることにより、従来のピカルタミド製剤を改良することを目的としている。

【課題を解決するための手段】

20

【0011】

本発明は、患者へ粘膜投与のための医薬製剤を提供することによりこの目的を満たしており、該製剤は 3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリマーを含む固体分散体中のピカルタミドを含んでいる。そのようなポリマーの 1 つまたは混合物が使用できることが意図されている。

【0012】

本発明はまた、患者の前立腺癌を処置するおよび/または前立腺癌の危険を減少させるために患者に対し粘膜投与可能なピカルタミドの 1 日用医薬量も提供し、ここでこの用量は 25 から 1000 mg の、3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリマーを含む固体分散体中にピカルタミドを含んでいる。

30

【0013】

本発明のさらなる様相は、

(a) 患者におけるピカルタミドの生物学的利用能を増加する；または
(b) 患者の前立腺癌を処置するおよび/または前立腺癌の危険を減少させるための、患者へ粘膜投与可能な医薬の製造における、ピカルタミドを含む固体分散体中の、3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリマーの使用にも関している。下記に述べるように、前立腺癌の危険を減少させる、とは前立腺癌再発の危険を減少させることをも含む。

【0014】

加えて、本発明はピカルタミド血漿濃度の患者間の変動性を減少させるための、患者へ粘膜投与可能な医薬の製造における、ピカルタミドを含む固体分散体中の、3 から 6 の pK_a を有する腸溶性ポリマーの使用に関している。

40

【0015】

発明の詳細な説明

発明者はピカルタミドの治療有効性を増加させる可能な手段として、固体分散体制剤を調べることを選択した。目的はピカルタミドの生物学的利用能を増加させる、およびピカルタミド血漿濃度の患者間の変動性を減少させることの 1 つまたは両方を達成することにより、治療有効性を増加させることであった。

【0016】

先行技術は、一般に薬剤の生物学的利用能を増加する目的での、固体分散体のための非常に広範囲の可能なポリマーを開示している。発明者はここで驚くべきことに、ピカルタ

50

ミドの治療有効性が、固体分散体（特に3から6の pK_a を有する腸溶性ポリマーとの固体分散体）中のピカルタミドを製剤化することにより増加できることを発見した。以下の非制限的实施例に示されるように、ピカルタミドの治療有効性のそのような増加は、他のポリマーでは達成されない。

【0017】

医薬錠剤、カプセル剤、および圧縮されて錠剤にされるまたはカプセル剤に充填するのに用いられる顆粒剤をコーティングするのに、様々の材料が通常用いられてきている。60種類を超える腸溶コーティング材料を概説している、Schroeter, L C, Coating of Tablets, Capsules and Pills, Remington's Pharmaceutical Sciences, 13th ed., 1965, p. 604 が参照される。これらには、腸管内での浸食に頼るコーティング材料（例えば、カルナウバロウ、ステアリン酸およびパラフィン）、および胃液の分解作用に耐え且つ腸管内で崩壊するように設計されている腸溶性ポリマーが含まれる。したがって、腸溶性ポリマーは、定義上、pH感受性であり、イオン化する酸基を有する。イオン化、それによる溶解性の増加は腸管で起こり、ポリマーが胃液のpH（pH1から3.5）では実質的に不溶性であるが、腸液のpHでは溶解するようにする。本発明で使用された特別の腸溶性ポリマーは、3から6の pK_a を有するものである。1つの実施例において、この範囲の下限は3.5、4または4.5である。1つの実施例において、この範囲の上限は5または5.5である。

10

【0018】

当業者には既知のように、ヘンダーソン-ハッセルバルヒの式が pK_a を決定するために使用することができ、以下の式に従っている：

20

$$pK_a = pH - \log(\text{非イオン化ポリマーの濃度} \div \text{イオン化ポリマーの濃度})$$

pK_a より2単位低いpHでは、酸基のほぼ1%のみがイオン化しているであろうし、ポリマーは胃液ではほとんど溶解しないであろう。pHが増加するにつれて、イオン化酸基のパーセンテージが増加し、pHが pK_a を2単位超えた場合にはイオン化基のパーセンテージがほぼ100%であるので、ポリマーは腸では可溶性であろう。

【0019】

1つの態様において、腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、メチルセルロースアセテートフタレート、エチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、セルロースプロピオネートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースブチレートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルローストリメリテート、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、メチルセルロースアセテートトリメリテート、エチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテートスクシネート、セルロースプロピオネートトリメリテート、セルロースブチレートトリメリテート、セルロースアセテートテレフタレートおよびセルロースアセテートイソフタレートから選択される。

30

40

【0020】

「ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートポリマー」またはHPMCPという用語の使用は、同じ基本構造特徴を共有し且つヒプロメロースフタレート（hypromellose phthalate）；メチルヒドロキシプロピルセルロースフタラス（methylhydroxypropylcellulose phthalate）；セルロース、1, 2-ベンゼンジカルボン酸水素、2-ヒドロキシプロピルメチル；並びに商業的に入手可能なポリマーHP-55TM、HP-55STMおよびHP-50TM（Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd., Japan または指定卸売業者から

50

入手可能)のようなポリマーを含むポリマー群を分類するために、当業者に知られている。

【0021】

好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートポリマーは20kDaから200kDa、例えば、80kDaから130kDa、の分子量(Mw)を有している。1つの態様において、Mwは150kDa未満、または100kDa未満である。HP-50、HP-55およびHP-55Sは文献に知られており、経口製剤のための腸溶性コーティングとして広く使用されている。HP-55は84kDaのMwを有している。HP-55Sは132kDaのMwを有している。HP-50は78kDaのMwを有している。HP-50は、pH 5で可溶性であるが、HP-55およびHP-55Sは、pH 5.5で可溶性である。一つの態様において、ピカルタミドは、HP-50、HP-55およびHP-55Sより選択される少なくとも1種類のポリマーとの固体分散体中にある。したがって、2種類またはそれを超えるこれらHPMCPポリマーの混合物を用いることができると考えられる。

10

【0022】

HPMCAS(商品名:AQOAT, Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd., Japan または指定卸売業者から入手可能)は、次のグレード、すなわち、AS-LF、AS-MF、AS-HF、AS-LG、AS-MGおよびAS-HGで入手可能である。AS-Lグレードは、pH 5.5で可溶性であり、AS-Mグレードは、pH 6.0で可溶性であり、そしてAS-Hグレードは、pH 6.5で可溶性である。一つの態様において、ピカルタミドは、HPMCASグレードAS-L、AS-M、AS-Hより選択される少なくとも1種類のポリマーとの固体分散体中にある。したがって、2種類またはそれを超えるこれらHPMCASポリマーの混合物を用いることができると考えられる。

20

【0023】

メタクリル酸コポリマーは、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルエステルの十分に重合したコポリマーである。グレードA(商品名:EUDRAGITTM L100, Rohm Pharma または指定卸売業者から入手可能)およびグレードB(商品名:EUDRAGITTM S100)が入手可能である。これらグレードは、フリーのカルボキシル基対エステル基の比率が異なり、したがって、溶解度プロファイルが異なる。タイプAは、約1:1の比率を有し、pH 6で可溶性である。タイプBは、約1:2の比率を有し、pH 7で可溶性である。もう一つのグレード(EUDRAGITTM L30D-55)は、pH 5.5で可溶性である。一つの態様において、ピカルタミドは、少なくとも1種類のメタクリル酸コポリマーを含む固体分散体中にある。したがって、2種類またはそれを超えるこれらポリマー(例えば、グレードAおよびB)の混合物を用いることができると考えられる。

30

【0024】

PVAPは、pH 5で可溶性であり、Colorcon Inc または指定卸売業者から入手可能である。

CAP(粉末製品AQUATERICTMの一部として、FMC Corporation から入手可能)は、pH 6.5で溶解する。

40

【0025】

CATは、Eastman Fine chemicals, Zurich, Switzerland から入手可能である。

ピカルタミド:腸溶性ポリマーの好ましい重量比は1:0.25から1:10である。より好ましくは、この範囲の下限は1:0.5、1:0.75または1:1である。好ましくは、この範囲の上限は1:3または1:5である。最も好ましい比の範囲は1:1から1:3である。

【0026】

本発明の1つの様相は、患者の前立腺癌を処置するおよび/または前立腺癌の危険を減少させるために、粘膜的に投与可能なピカルタミドの1日医薬用量を提供し、ここで、この用量は3から6のpKaを有する腸溶性ポリマーを含む固体分散体中に、25から10

50

00mgのピカルタミドを含んでいる。好ましくは、この用量は900、800、750、600、500、450、400、300、200、150、125、100、75または50mgのピカルタミドを上限で含んでいる。1つの実施例において、この用量は150mgまたは450mgのピカルタミドを含んでいる。

【0027】

追加の医薬品添加物を製剤または投与剤に含ませることができる。例えば、製剤または投与剤は1つまたはそれ以上の充填剤、結合剤、崩壊剤および/または滑沢剤を含むことができる。

【0028】

適した充填剤には、例えば、ラクトース、ショ糖、デンプン、化工デンプン、マンニトール、ソルビトール、無機塩、セルロース誘導体（例えば、微結晶性セルロース、セルロース）、硫酸カルシウム、キシリトールおよびラクチトールが含まれる。 10

【0029】

適した結合剤には、例えば、ポリビニルピロリドン、ラクトース、デンプン、化工デンプン、ショ糖、アカシアガム、トラガカントガム、グアールガム、ペクチン、ろう結合剤、微結晶性セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コポリピドン、ゼラチンおよびアルギン酸ナトリウムが含まれる。

【0030】

適した崩壊剤には、例えば、クロスカルメロース、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースが含まれる。 20

【0031】

適した滑沢剤には、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルナウバろう、水素化植物油、鉱油、ポリエチレングリコールおよびステアリルフマル酸ナトリウムが含まれる。

【0032】

添加することができる追加の通常の医薬品添加物には、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、シリカ流動調節剤、抗付着剤または滑剤が含まれる。

使用することができる他の適した充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤および追加の医薬品添加物は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第3版; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 第3版 1986; Pharmaceutical Dosage Forms 1998; Modern Pharmaceuticals, 第3版 1995; Remington's Pharmaceutical Sciences 第20版 2000、に記載されている。 30

【0033】

好ましくは、ピカルタミドは固体分散体の重量で1から80%、および好ましくは1から50%（より好ましくは2から25%または2から15%）の量で存在するであろう。

好ましくは、1つまたはそれ以上の充填剤が製剤または用量の重量で1から70%の量で存在するであろう。 40

【0034】

好ましくは、1つまたはそれ以上の結合剤が製剤または用量の重量で2から40%の量で存在するであろう。

好ましくは、1つまたはそれ以上の崩壊剤が製剤または用量の重量で1から10%、および特には4から6%の量で存在するであろう。

【0035】

特定の医薬品添加物は結合剤および充填剤の両方として、または結合剤、充填剤および崩壊剤として働くことが理解されるであろう。典型的には、充填剤、結合剤および崩壊剤を合わせた量は、例えば、製剤または用量の重量で1から90%で含まれている。 50

【0036】

好ましくは、1つまたはそれ以上の滑沢剤が製剤または用量の重量で0.5から3%、および特には1から2%の量で存在するであろう。

好ましくは、1つまたはそれ以上の湿潤剤が、固体分散体の重量で0.1から5%（より好ましくは、1から2%）の量で固体分散体に存在するであろう。湿潤剤の存在は、本発明で達成される治療有効性の増加のさらなる促進を提供する。適した湿潤剤の例には、ドデシル硫酸ナトリウム（ラウリル硫酸ナトリウム）、ドクセートナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリソルベート20、40、60および80）、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導體（例えば、Cremophor RH40（商標））およびポロキサマーが含まれる。

10

【0037】

固体分散体を製造する方法は、当該技術分野において知られているが、典型的には、共通溶媒中に薬物およびポリマーを溶解させ、その溶媒を蒸発させる工程を含む。この溶媒は、用いられるポリマーおよび製造方法にしたがって常套的に選択されうる。溶媒の例は、アセトン、アセトン/ジクロロメタン、メタノール/ジクロロメタン、アセトン/水、アセトン/エタノール、ジクロロメタン/エタノールまたはエタノール/水である。HP-50については、例えば、最後の4種類の溶媒を用いることができる。HPMCASについては、例えば、アセトン、メタノール、エタノール/水および塩化メチレン/エタノールを用いることができる。メタクリル酸コポリマーについては、イソプロピルアルコールを用いることができる。ポリ酢酸フタル酸ビニルについては、例えば、メタノール、エタノール、アセトン/メタノール、アセトン/エタノールおよびメタノール/塩化メチレンを用いることができる。CAPについては、例えば、エーテル/アルコール、ケトン（例えば、アセトン）、エステルおよび環状エーテルを用いることができる。溶媒を蒸発する方法には、回転蒸発、噴霧乾燥、凍結乾燥および薄層蒸発が含まれる。溶媒調節沈殿、pH調節沈殿、噴霧凝固および超臨界流体技術（例えば、超臨界流体（SEDS）技術による溶液促進分散）のような他の技術を使用することもできる。

20

【0038】

固体分散体について言及する場合、ピカルタミドの一部が使用されたポリマー内へ溶解されるであろう可能性を排除するものではなく、たとえあるにしても、正確な割合は選択された具体的な腸溶性ポリマーに依存するであろう。

30

【0039】

本発明の製剤において、少なくともいくつかのピカルタミドは腸溶性ポリマーを含む固体分散体において非晶質の形で存在することができる。非晶質の形はさらにピカルタミドの溶解度および溶解速度を増加させ、それにより本発明で達成される治療有効性の増加を促進するので、非晶質の形でピカルタミドの供給はさらに都合がよい。薬剤が非晶質の形で存在するかどうかは、通常の熱分析により決定できる。1つの態様において、製剤中のピカルタミドの少なくとも25%は非晶質形で存在する。より好ましくは、この量は少なくとも30%、40%、50%、75%、90%、95%または99%である。最も好ましい態様においては、製剤中のピカルタミドの100%が非晶質形である。

【0040】

これら製剤および用量は、粘膜投与可能である、すなわち、粘膜を超えた吸収のために粘膜に投与可能である。この目的に適した投与経路には、吸入による投与、更には、経口、鼻腔内および直腸投与が含まれる。経口投与が特に好ましい。錠剤または他の形の製剤は、投与経路にしたがって当業者に選択されると考えられる。

40

【0041】

ピカルタミドは、この化合物が患者のアンドロゲン活性を阻止するという点で、抗アンドロゲン作用を提供するのに有用である。抗アンドロゲン作用は、癌、例えば、前立腺癌を処置するのに有用である。具体的な例は、進行した前立腺癌および早期前立腺癌である。抗アンドロゲン作用は、患者の前立腺癌発症または再発（例えば、患者の治療を目指した前立腺切除術または放射線療法後等）の危険を減少させるための予防に有用であり得

50

る。これは、前立腺癌に遺伝的に素因がある男性に特に有用であり得る。前立腺癌に罹る危険にしたがって、例えば、前立腺特異的抗原 (P S A) のような特定の血中タンパク質の経時測定値および家族歴の評価によって患者を分類する慣用法が利用可能である。抗アンドロゲン作用についての他の使用は、前立腺の非悪性疾患 (例えば、良性前立腺過形成または肥大)、およびアクネの処置である。

【 0 0 4 2 】

患者は、ヒト男性、例えば、成人であり得るが、他の哺乳動物の処置も考えられる

【実施例】

【 0 0 4 3 】

種々の固体分散体制剤のインビトロ評価

3 から 6 の範囲の $p K_a$ を有する代表的腸溶性ポリマー (この場合、 H P M C P H P - 5 5 S 、 E U D R A G I T L 1 0 0 および H P M C A S A Q O A T L G) とのピカルタミドの固体分散体を製剤し、これらを通常のピカルタミド錠剤製剤 (代表的腸溶性ポリマーとして H P M C P H P - 5 5 S を使用して) に対して、およびまた、いくつかの異なった非腸溶性ポリマー (ポリエチレングリコール (P E G) 4 0 0 0 、 P L A : P E G [2 k D : 2 k D] (ポリラクチド : メトキシポリエチレングリコール [2 k D : 2 k D]) 、 ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) P H A R M A C O A T (商標) 6 0 6 および M E T O L O S E 6 0 S H 5 0 c p) とピカルタミドとの固体分散体に対して比較した。各々の製剤は 1 : 5 のピカルタミド : ポリマー重量比を有していた。製剤はインビトロ溶解試験を使用して、治療的潜在能力の改良について評価した。

【 0 0 4 4 】

様々のピカルタミド : H P - 5 5 S 重量比を有する固体分散体の効能もまた評価した。

固体分散体制剤の製造

ピカルタミド : H P - 5 5 S の 1 : 5 重量比を有する固体分散体は以下のように製造した。

【 0 0 4 5 】

0 . 5 g のピカルタミドおよび 2 . 5 g のポリマーは 2 5 0 m l 丸底フラスコで直接秤量し、 8 0 m l のアセトン : ジクロロメタン (3 : 1) に溶解した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。製剤を真空オーブンに置き、高真空下、 4 0 ° で 2 4 時間乾燥させた。

【 0 0 4 6 】

製剤をフラスコから回収し、 F r i t s h ミルを使用して乾燥粉碎した。製剤は次に、高真空下、 4 0 ° でさらに 2 4 時間乾燥させた。

1 : 5 以外の比を有する製剤を生産するためには、プロセス中の重量および容量が上に説明したものに比例するように調整すべきである。

【 0 0 4 7 】

インビトロ溶解試験

(a) 腸溶性ポリマーを含む固体分散体対非腸溶性ポリマーを含む固体分散体

これら製剤を、ゼラチン硬カプセル中に秤量し (5 0 m g 薬物相当量) 、 9 0 0 m l 媒質 [0 . 2 5 % ドデシル硫酸ナトリウム溶液かまたは p H 6 . 5 緩衝液] 中に 3 7 ° で 1 時間溶解させた (櫛型攪拌機速度 7 5 r p m) 。次に、 5 m l 試料を、 5 分、 1 0 分、 2 0 分、 3 0 分、 4 5 分および 6 0 分にプラスチックシリンジで取り出した。各試料を周囲温度で 1 5 分間遠心分離 (1 4 , 0 0 0 r p m) 後、次の条件を用いた H P L C 分析によって分析した。

溶離液 : 5 8 % A C N / 4 2 % 水 / 0 . 2 % ギ酸
 カラム : 1 5 c m L u n a 5 μ m 、 3 m m 内径 (ガード付き)
 検出波長 : 2 7 0 n m
 流速 : 1 m l / 分
 温度 : 室温
 注入量 : 1 0 μ l

10

20

30

40

50

保持時間： ほぼ 2 分

図 1 および図 2 は、各種固体分散体で行われた *in vitro* 溶解試験の結果を示す。図 1 が示すように、溶液中 100% のピカルタミドは、HPMCP HP-55S、EUDRAGIT L100 および HPMCAS AQOAT LG 固体分散体で得られ、60 分試験の間中、過飽和が維持された（すなわち、薬物沈殿は認められなかった）が、これは、通常の錠剤にまさる顕著な改良である。これを、通常の錠剤製剤にまさる改良が全くみられなかった PLA:PEG 固体分散体についての結果（図 2）に対して比較されたい。PEG4000 固体分散体も腸溶性ポリマーを用いた製剤よりはるかに劣っていて（図 2）、溶液中 40% をごく僅かを超えるピカルタミドにしか達しなかった。更に、図 2 に言及すると、METULOSE 60SH 50cp および HPMC PHARMACOAT 606 を含む固体分散体は、溶液中約 58% および 70% のピカルタミドに達しただけであったことが示される。

10

【0048】

(b) 様々なピカルタミド：HP-55S 比を有する固体分散体

固体分散体を、ピカルタミド：HP-55S 重量比 = 1:1、1:2、1:3、1:4 および 1:5 で製造した。これらを *in vitro* 溶解試験で調べ、結果を図 3 に示す。比較のために、通常のピカルタミド錠剤製剤も含まれた。

【0049】

図 3 が示すように、HP-55S を含む全ての製剤について、100% ピカルタミド溶液が達成され、60 分試験の間中、過飽和が維持された。これら結果は、通常製剤で達成された結果より優れていた。

20

【0050】

インビボ評価

経口用量のピカルタミドを、絶食したイヌに投与した（450 mg 薬物相当量）（n = 6）。投与された製剤は、通常の CASODEXTM 錠剤および 1:3 [ピカルタミド：HP55S] 固体分散体であった。この固体分散体は、前記のように製造したが、しかしながら、溶媒は、ロータリーエバポレーションとは異なり、噴霧乾燥によって除去した。各経口用量後に水 20 ml を与えた。血液試料は、投与前および投与後 1、2、3、4、6、8、12、18、24、30、36、48、72、96、120、144、168 時間に採取した。これら試料を 3000 rpm で 15 分間遠心分離し、血漿を普通の血液試験管中に取り出し、分析するまで -20 で貯蔵した。試料は、適当な抽出法後、LC-MS を用いて分析した。

30

【0051】

【表 1】

薬物動態パラメータの要約

製剤	C _p max (μg/ml)	T _{max} (時)	AUC (μg/h/ml)*
HP-55S 固体分散体	13	30	1504±309
通常製剤	5	30	500±405

40

* 0~144 時間の AUC

【0052】

これらデータ、並びに図 4 は、ピカルタミドの生物学的利用能が、腸溶 HP-55S ポ

50

リマーを用いた固体分散体で、より大きいことを示している。実際に、AUC測定値は、HP-55S固体分散体の数値が通常の錠剤製剤のほぼ3倍であることを示している。更に、HP-55S固体分散体の C_{max} は、通常の錠剤製剤のほぼ3倍である。更に、ピカルタミド血漿レベルの対象間変動性は、HP-55S固体分散体について、通常の錠剤製剤より低い（変動性/総AUCについては、HP-55S固体分散体の309/1504 $\mu\text{g}/\text{時}/\text{ml}$ の数値を、通常の錠剤製剤の405/500 $\mu\text{g}/\text{時}/\text{ml}$ の数値に対して比較されたい）。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】腸溶性ポリマーを含んでいる種々の固体分散体制剤からのピカルタミドの溶解（900ml媒質中、50mgピカルタミド）

【0054】

記号表：

丸 - 通常ピカルタミド錠剤製剤
 点線 - HPMCP HP-55S
 菱形 - EUDRAGIT（商標） L100
 四角 - HPMCAS AQOAT（商標） LG

【図2】腸溶性または非腸溶性ポリマーを含んでいる種々の固体分散体制剤からのピカルタミドの溶解（900ml媒質中、50mgピカルタミド）

【0055】

記号表：

菱形 - HPMCP PHARMACOAT（商標） 606
 四角 - METOLOSE（商標） 60SH 50cp
 三角 - PEG4000
 十字 - PLA：PEG[2kD：2kD]
 点線 - HPMCP HP-55S
 丸 - 通常ピカルタミド錠剤製剤

【図3】種々の重量比でHP-55Sを伴うピカルタミドを含んでいる固体分散体制剤からのピカルタミドの溶解（900ml媒質中、50mgピカルタミド）

【0056】

記号表：

菱形 - 1：5
 四角 - 1：4
 三角 - 1：3
 十字 - 1：2
 丸 - 1：1
 点線 - 通常ピカルタミド錠剤製剤

【図4】イヌへピカルタミド製剤を投与した後の血漿プロファイル（ $n=6$ 、ピカルタミド投与量450mg）。垂直のバーは変動性を示している。

【0057】

記号表：

実線 - ピカルタミド：HP-55Sが重量で1：3の固体分散体
 点線 - 通常ピカルタミド錠剤製剤

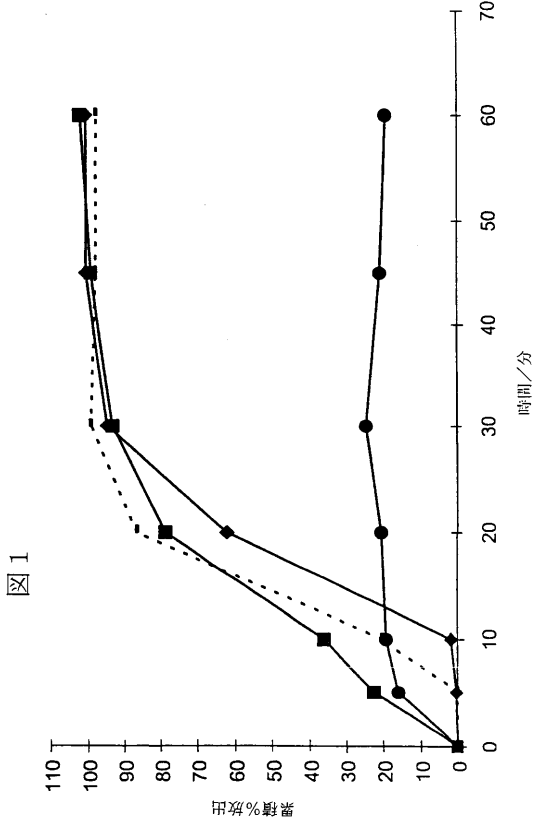
10

20

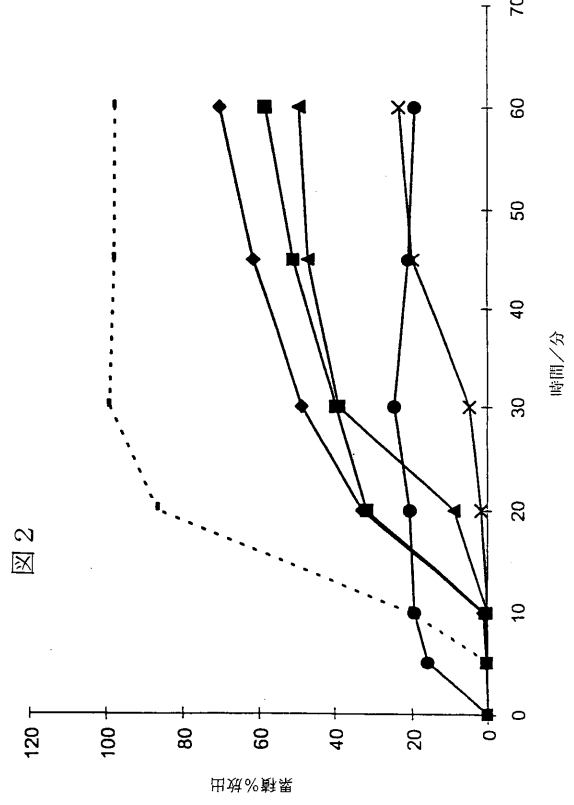
30

40

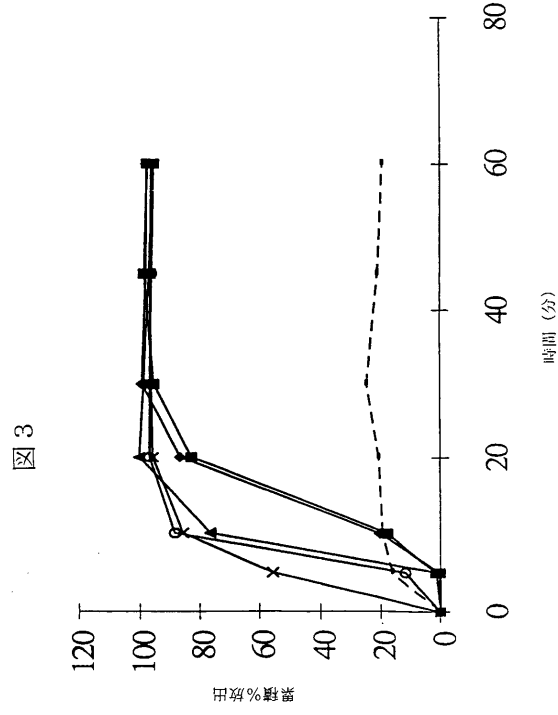
【 図 1 】



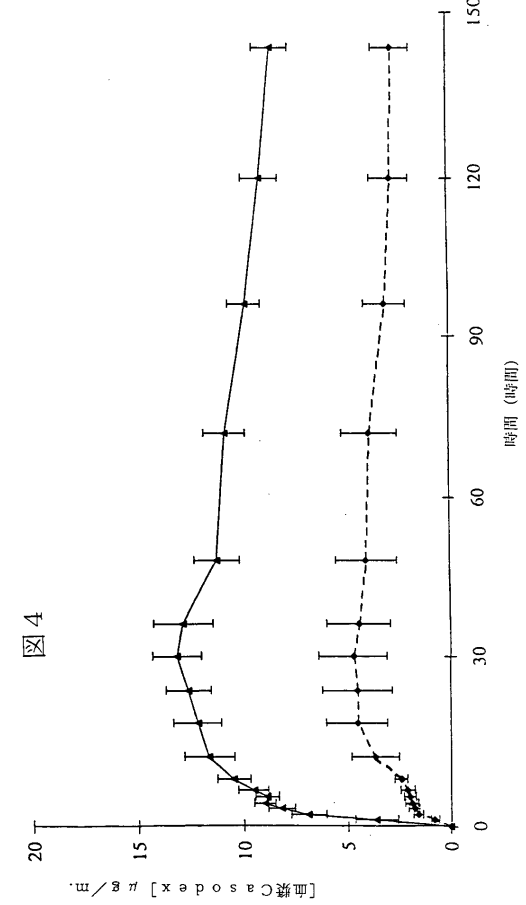
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



 フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/08	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
(74)代理人 100111420		
弁理士 金本 恵子		
(72)発明者	ベイトマン, ニコラ	
	イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マクレスフィールド, アルダーレイ・パーク	
(72)発明者	カヒル, ジュリー	
	イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マクレスフィールド, アルダーレイ・パーク	
F ターム(参考)	4C076 AA30 AA31 AA94 BB01 CC27 EE08H EE11H EE31H EE32H EE33H FF25 4C206 AA01 AA02 HA14 MA02 MA05 MA63 MA72 NA12 ZA81 ZB26 ZC10	