

(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2008-526757

(P2008-526757A)

(43) 公表日 平成20年7月24日 (2008.7.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	

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2007-549616 (P2007-549616)	(71) 出願人	599056437
(86) (22) 出願日	平成17年12月28日 (2005.12.28)		スリーエム イノベイティブ プロパティ
(85) 翻訳文提出日	平成19年8月28日 (2007.8.28)		ズ カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/047374		アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 4 4 -
(87) 国際公開番号	W02006/074045		1 0 0 0, セント ポール, スリーエム
(87) 国際公開日	平成18年7月13日 (2006.7.13)		センター
(31) 優先権主張番号	60/640, 873	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成16年12月30日 (2004.12.30)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫応答調節剤製剤および方法

(57) 【要約】

水；クエン酸、酢酸、乳酸、コハク酸、および酒石酸から選択される緩衝剤、；および任意成分の、好ましくはソルビトールおよびマンニトールから選択される等張度調節剤に溶解された I R M 医薬品化合物 N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミドの水性非経口医薬製剤であって、ここで、その pH が 6 以下であり、その製剤が滅菌されており、そして好ましくは塩化ナトリウムを実質的に含まない。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

注射に好適な水性医薬製剤であって：

前記製剤の中に完全に溶解された医薬化合物 N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミド；

水；

クエン酸、酢酸、乳酸、コハク酸、および酒石酸からなる群より選択される緩衝剤；および

場合により等張度調節剤；を含み、

その pH が 6 以下であり、滅菌されている、前記製剤。

10

【請求項 2】

前記 N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミドが、少なくとも 1 mg / ml の濃度で存在する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記 N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミドが、少なくとも 2 mg / ml の濃度で存在する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記 N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミドが、少なくとも 5 mg / ml の濃度で存在する、請求項 1 に記載の製剤。

20

【請求項 5】

前記 N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミドが、少なくとも 10 mg / ml の濃度で存在する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 6】

前記緩衝剤が、クエン酸および酢酸からなる群より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 7】

前記緩衝剤がクエン酸である、請求項 6 に記載の製剤。

30

【請求項 8】

pH が 5 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 9】

被験者に製剤を注射することにより、医薬化合物 N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミドを送達する方法であって、ここで、前記製剤が：

前記製剤の中に完全に溶解された N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミド；

水；

クエン酸、酢酸、乳酸、コハク酸、および酒石酸からなる群より選択される緩衝剤；および

40

場合により等張度調節剤；を含み、

その pH が 6 以下であり、前記製剤が滅菌されている、前記方法。

【請求項 10】

前記製剤が静脈内に注射される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記製剤が皮下に注射される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記製剤が腫瘍の中に注射される、請求項 9 に記載の方法。

50

【請求項 13】

疾患の治療を必要とする被験者に製剤を注射することによって、疾患を治療する方法であって、前記製剤が：

前記製剤の中に完全に溶解された N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミド；

水；

クエン酸、酢酸、乳酸、コハク酸、および酒石酸からなる群より選択される緩衝剤；および

場合により等張度調節剤；を含み、

その pH が 6 以下であり、前記製剤が滅菌されている、前記方法。

10

【請求項 14】

前記注射が皮下注射である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記注射が静脈内注射である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記注射が直接腫瘍の中に行われる、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記疾患が転移性悪性黒色腫である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 18】

前記製剤に、ソルビトールおよびマンニトールからなる群より選択される等張度調節剤が含まれる、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の製剤または方法。

20

【請求項 19】

前記等張度調節剤がマンニトールである、請求項 18 に記載の製剤または方法。

【請求項 20】

前記製剤が塩化ナトリウムを実質的に含まない、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の製剤または方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本出願は、米国特許仮出願第 60 / 640873 号（出願日：2004 年 12 月 30 日）に対する優先権を主張するものであり、そのすべての内容が本明細書に参照により援用される。

【0002】

本発明は、免疫応答調節剤化合物に関連する医薬製剤および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

免疫系の理解および疾患を治療および予防する目的で免疫応答を調節するための医薬化合物の発見において、近年、重要な進歩があった。そのような免疫応答調節剤（「IRM」）化合物が、各種のタイプの化合物において見出されているが、そのようなものとしては、イミダゾキノリンアミン、イミダゾピリジンアミン、6,7-縮合シクロアルキルイミダゾピリジンアミン、1,2-橋かけイミダゾキノリンアミン、チアゾロキノリンアミン、オキサゾロキノリンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロピリジンアミン、イミダゾナフチリジンアミン、イミダゾテトラヒドロナフチリジンアミン、およびチアゾロナフチリジンアミンなどが挙げられる。たとえば以下の特許を参照されたい：米国特許第 4,689,338 号明細書；米国特許第 4,929,624 号明細書；米国特許第 5,266,575 号明細書；米国特許第 5,268,376 号明細書；米国特許第 5,346,905 号明細書；米国特許第 5,352,784 号明細書；米国特許第 5,389,640 号明細書；米国特許第 5,446,153 号明細書；米国特許第 5,482,936 号明細書；米国特許第 5,756,747 号明細書；米国特許第 6,110,929

40

50

号明細書；米国特許第6, 194, 425号明細書；米国特許第6, 331, 539号明細書；米国特許第6, 376, 669号明細書；米国特許第6, 451, 810号明細書；米国特許第6, 525, 064号明細書；米国特許第6, 541, 485号明細書；米国特許第6, 545, 016号明細書；米国特許第6, 545, 017号明細書；米国特許第6, 573, 273号明細書；米国特許第6, 656, 938号明細書；米国特許第6, 660, 735号明細書；米国特許第6, 660, 747号明細書；米国特許第6, 664, 260号明細書；米国特許第6, 664, 264号明細書；米国特許第6, 664, 265号明細書；米国特許第6, 667, 312号明細書；米国特許第6, 670, 372号明細書；米国特許第6, 677, 347号明細書；米国特許第6, 677, 348号明細書；米国特許第6, 677, 349号明細書；米国特許第6, 683, 088号明細書；米国特許第6, 756, 382号明細書；米国特許出願公開第2004/0091491号明細書；米国特許出願公開第2004/0132766号明細書；米国特許出願公開第2004/0147543号明細書；および米国特許出願公開第2004/0176367号明細書；ならびに国際特許出願第PCT/US04/28021号（出願日：2004年8月27日）。それらの化合物の多くのものは、生理活性の強い免疫活性化、抗ウイルス性および抗腫瘍性（抗癌性を含む）活性を示し、さらにTH2媒介性疾患のワクチンアジュバントおよび治療に有用であることが証明されてきた。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

20

しかしながら、そのような化合物に所望の治療的なメリットを与える性能は、各種の因子たとえば、特定の治療のために好適な方法でそれらを処方し送達することが可能な程度に依存する。したがって、それらの重要な免疫調節性医薬化合物から、可能性のある治療メリットを得るための新しい方法および製剤が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

多くの疾患は、免疫応答調節化合物を注射する全身送達によって治療できると考えられる。しかしながら、残念なことには、多くのそのような化合物は、一つまたは別な理由から、注射による全身送達には充分好適であるとは言えないが、その理由は、いくつかのケースにおいては、充分な薬物溶解濃度、低い刺激性を有し、そして非溶血性である注射に適した安定で滅菌された製剤を製造することが困難であるからである。

30

【0006】

免疫応答調節剤医薬化合物N-[4-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミドを、クエン酸、酢酸、乳酸、コハク酸、および酒石酸からなる群より選択される緩衝剤と、場合により、好ましくはソルビトールおよびマンニトールからなる群より選択される等張度調節剤とを用い、そのpHが6以下であるような水溶液として使用することによって、注射のために特に好適な医薬製剤を製造することが可能となることが今や見出された。ここで重要なのは、N-[4-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミドであるこれらの製剤が、充分に加熱安定性であって、オートクレーブ滅菌を実施することが可能であることである。それらは、貯蔵条件下においても十分な安定性を有していて、少なくとも6ヶ月、一般にはもっと長い（たとえば、1~2年またはそれ以上）の、より長い貯蔵寿命が可能となる。その製剤は6以下のpHを有し、さらに、注射のためのほとんどの製剤とは異なって、好ましいことには実質的に塩化ナトリウムを含まない。pHが6よりも高いと分解が進むようであり、塩化ナトリウムが存在すると、明らかに塩形成が起きるために、その薬物の溶解度が低下することが見出された。

40

【0007】

多くのIRMは、原理的には注射によって送達させることが可能ではあるが、IRM化合物、この場合生理活性の強いツール様受容体7（TLR7）作動薬を、全身的に、安全

50

で効果的で安定な製剤として注射によって送達することが可能となれば、I R M 治療法における重要な進歩である。本発明の製剤は、たとえば、癌の治療のための初期試験において、高度に望ましい治療結果を示した。

【0008】

したがって、本発明は、とりわけ、注射に好適な水性医薬製剤を提供し、それに含まれるのは、水；クエン酸、酢酸、乳酸、コハク酸、および酒石酸からなる群より選択される緩衝剤；および場合により、ソルビトールおよびマンニトールからなる群より選択される等張度調節剤を含む製剤に完全に溶解された、医薬化合物 N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミドであって、ここでその pH は 6 以下であり、その製剤は滅菌されている。さらにその製剤は、好ましくは塩化ナトリウムを実質的に含まない。

10

【0009】

N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミドは一般的には低い濃度範囲の少なくとも 1 m g / m l 、通常は少なくとも 2 m g / m l 、いくつかのケースでは少なくとも 5 m g / m l で、かつ、一般的には 1 6 m g / m l 未満、通常は 1 0 m g / m l 未満、多くの場合 6 m g / m l 未満で存在させる。驚くべきことには、本発明の製剤は、予想よりも高い濃度、たとえば 1 0 m g / m l を超える濃度で製剤することが可能である。

【0010】

さらに、水性点鼻用製剤（国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 6 2 7 5 号パンフレット）とは異なって、本発明の製剤は実質的にカルボキシメチルセルロースを含まず、点鼻用製剤は滅菌する必要がない。

20

【0011】

製剤中の緩衝剤は、クエン酸、酢酸、乳酸、コハク酸、および酒石酸から選択すればよいが、クエン酸および / または酢酸が好ましい。たとえば、その製剤には、クエン酸（およびクエン酸塩）緩衝剤系が含まれていてもよい。複数の緩衝剤を組み合わせ使用することも可能であり、その緩衝剤（1 種または複数）は、等張度調節剤として機能させることも可能である。p H は約 5 であるのが好ましい。さらに、その製剤にたとえば水酸化ナトリウムを添加することによって、その p H をさらに調節してもよい。

【0012】

等張度調節剤を使用してもよく、それがソルビトールおよびマンニトールからなる群より選択されるのが好ましい。特にすでに高い緩衝剤濃度となっているような場合には、等張度調節剤は任意成分であり、一般的にはマンニトールを加えるのが好ましいが、その理由は、ソルビトールを用いた製剤はオートクレーブの温度と滞留時間（たとえば、1 3 6 で 9 9 分）の下では黄変し、p H が増大する傾向があるからである。

30

【0013】

静脈内、皮下、筋肉内、または選択された組織部位たとえば腫瘍の中に上記の製剤のいずれかを注射することによって、N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタンスルホンアミドを送達するための方法もまた提供される。注入は、注射筒、静脈内カテーテル、または各種その他の侵襲的送達システムにより実施できるが、通常は、それらはすべて、滅菌製剤を必要とする。皮下注射、さらには I V その他の形態の注射に好適な製剤は、約 5 の p H を有し、クエン酸または酢酸の緩衝剤およびマンニトール等張度調節剤を含んでいるのが好ましい。

40

【0014】

「含む (c o m p r i s e) 」およびその関連語は、それらの用語が本明細書および特許請求項において使用された場合、限定的な意味は有していない。

【0015】

「溶液」という用語は、2 種以上の物質を単一相中全体に均一に分散させて、その組合せが分子レベルまたはイオンレベルで均質になるようにした組合せを指している。

【0016】

50

「実質的に含まない (substantially free)」という用語は、その組成物または製剤の中に存在する量が、その製剤の特性たとえば溶解度、粘度または分解の点において、物質的な影響が出るよりも低いレベルである、ということを示すのに用いられる。したがって、ある化合物を微量で含む製剤は依然として、そのような化合物を実質的に含まないとみなされてよい。

【0017】

本明細書で使用する時、不定冠詞の「a」、「an」、定冠詞の「the」、「少なくとも1種」、および「1種または複数」という用語は、相互に言い換え可能として使用される。したがって、たとえば「a」保存剤を含む水性ゲル剤は、そのゲル剤が「1種または複数の」保存剤を含んでいると解釈される。

10

【0018】

さらに、本発明においては、末端を用いて数の範囲を表現する場合、その範囲に入ると考えられるすべての数が含まれる（たとえば、1～5の場合には、1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5などが含まれる）。

【0019】

上述の本発明についてのまとめは、本発明の開示された実施態様のそれぞれ、またはすべての実施についての記述を意図したものでない。以下の記述において、実施態様の例を挙げてより具体的に説明する。本出願のいくつかの場所においては、例を列挙することによってして見本を示しているが、それらの例を種々組み合わせて使用することも可能である。それぞれの場合において、引用したリストは代表的な群を与えているだけのことであり、すべてを網羅したリストと受け取ってはならない。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

本明細書に開示される N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタン スルホン アミド の滅菌注射用製剤は、その薬物の最小治療効力をベースとした下限と、主としてその薬物の溶解度をベースとした上限とを有する、薬物濃度の範囲を含むことができる。一般的には、その薬物の濃度は、約 1 ~ 16 mg / ml (または約 0.1 % ~ 1.6 重量 %)、多くの場合 1 ~ 5 mg / ml の間であるが、より高い濃度が望まれるような場合 (たとえば、皮下送達) には、少なくとも 2 mg / ml、いくつかのケースでは少なくとも 5 mg / ml の濃度とするのが望ましい。

30

【0021】

注射は、たとえば、静脈内、皮下、筋肉内、または選択された組織部位、たとえば腫瘍の中へ実施される。その製剤は好ましくは、オートクレーブ滅菌条件下においても安定であり、光安定性であり、長期間の貯蔵条件下においても十分に安定であって少なくとも 6 ヶ月、好ましくは 1 ~ 2 年の貯蔵寿命を与え、注射をしたときに比較的に非刺激性にとどまっており、そして非溶血性である。

【0022】

所定の状況において治療的に有効であると予想される、投与される N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) プチル] メタン スルホン アミド 化合物の量は、治療される個体のサイズおよび免疫機能、用法、適用部位、具体的な製剤、および治療を受けるときの状態などに依存する。そのようなわけで、本明細書において特定の投与量を決定するのは一般論として実際的ではないが、本明細書において与えられる指針、IRM 化合物に関連した技術における入手可能な情報、および日常的な試験に基づけば、当業者ならば治療有効量を適切に決めることができる。したがって、「治療有効量」という用語は、治療的または予防的効果、たとえば、サイトカイン誘導、TH2 免疫応答の阻害、抗ウイルスまたは抗腫瘍活性、瘢痕化の抑制、または創傷治癒の向上などを誘導するのに十分な IRM 化合物の量を意味する。

40

【0023】

サイトカイン生合成を誘導するのに効果のある所定の薬物濃度における製剤の量は、1

50

種または複数の細胞のタイプ、たとえば単球、マクロファージ、樹状細胞およびB細胞が、1種または複数のサイトカイン、たとえばIFN-、TNF-、IL-1、IL-6、IL-10およびIL-12の、そのようなサイトカインのバックグラウンドレベルを超えて増加した（誘導された）ある量を産生するのに十分な量である。その正確な量は、当業者公知の因子によって変化するが、N-[4-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミドを、約100 ng/kg～約50 mg/kg、好ましくは約1 µg/kg～約5 mg/kgの用量で送達されるような量になると予想される。

【実施例】

【0024】

本発明の目的および利点を以下の実施例によりさらに説明するが、それらの実施例に記載された特定の物質およびその量、さらにはその他の条件および詳細が、本発明を限定すると不当に受け取ってはならない。特に断らない限り、パーセントはすべて、最終の製剤の重量を基準にした、重量パーセントである。

【0025】

実施例において使用されるIRMは、N-[4-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミドであるが、これはスルホンアミド置換されたイミダゾキノリンアミンであって、その合成法は、たとえば米国特許第6,677,349号明細書、実施例236に記載されている。

【0026】

賦形剤

製剤を調製するために使用した賦形剤を、以下の表1に示す。

【0027】

【表1】

表1
注射用滅菌水、USP
L-乳酸
1MのL-乳酸
L-酒石酸
酢酸
クエン酸
ソルビトール
マンニトール
1N水酸化ナトリウム (1N NaOH)
10N水酸化ナトリウム (10N NaOH)

USP：米国薬局方

【0028】

製剤の調製

製剤は、以下の一般的な方法を用いて調製した。緩衝剤を水と混合した。N-[4-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミドを添加して、溶解するまで攪拌した。得られた溶液を追加の水および必要に応じて等張化剤と混合した。添加する等張化剤の量は、オスメット (Osmette) 浸透圧計 (マサチューセッツ州ナティック (Natick, MA) のプレジジョンズ・システムズ・インコーポレーテッド (Precision Systems Inc.) 製) で緩衝剤の容積モル浸透圧濃度を計算し、次いで、その差を補うのに必要な等張化剤の量を計算することにより求めた。必要に応じてpH調節剤を添加して、それぞれ

の製剤を所望の pH に調節した。最後に、それぞれの製剤に水を添加して、最終製剤重量に調節し、その製剤を濾過した。この方法によって調整した製剤は、表 2 ～ 表 5 に見ることができる。その中に沈殿物が生成した製剤は、25 の水浴に 1 週間漬けておいて、平衡に達するようにしてから、濾過した。

【0029】

安定性の試験方法

本発明の製剤について、製剤の分解のための試験を、以下に記載の試験方法を用いて、不純物である N - [4 - (2 - エチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブチル] メタンスルホンアミド、および製剤が分解した後のその製剤における色の変化を測定することにより実施した。

【0030】

製剤を、136 のオートクレーブに 99 分間入れておいた。次いでその滅菌した製剤をオートクレーブから取り出して、肉眼によって変色を観察し、また HPLC を使用して不純物の N - [4 - (2 - エチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブチル] メタンスルホンアミドを測定した。不純物は、その製剤中の N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブチル] メタンスルホンアミドのパーセント (4 - ケト %) として測定した。

【0031】

実施例 1 ～ 29

N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) ブチル] メタンスルホンアミドを含む一連の水性製剤を調製し、上述の試験方法を使用して分解についての試験を行った。表 2 ～ 5 に、それぞれの製剤の組成と試験結果を示す。

【0032】

【表 2】

表 2								
成分	製剤 (パーセント、w/w)							
	0.1 M 酢酸塩			0.03 M 酢酸塩	0.02 M 酢酸塩		0.1 M クエン酸塩	
	実施例 1	実施例 2	実施例 3 ⁺	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
IRM	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
酢酸	0.6	0.6	0.6	0.18	0.12	0.12	—	—
クエン酸	—	—	—	—	—	—	2.1	2.1
ソルビトール	2	2	2	5	5	5	0	0
1 N NaOH	0	4.2	1.9 ⁺	0	0	数滴	8.3	15.7
水	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量
pH	4.2	5.0	6.0	3.9	5.0	6.0	4.0	5.0
4-ケト%	0.5	1.2	1.5	0.4	0.8	1.2	0.3	0.9
色	無色	オレンジ	オレンジ	オレンジ	オレンジ	オレンジ	無色	無色

*塩基の容積を低く保つために少量の 10 N NaOH を使用

⁺沈殿生成

【0033】

【表 3】

表 3								
成分	製剤 (パーセント、w/w)							
	0.1 M クエン酸塩	0.02 M クエン酸塩		0.1 M 乳酸塩			0.04 M 乳酸塩	
	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15 ⁺	実施例 16
IRM	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
クエン酸	2.1	0.42	0.42	0.42	—	—	—	—
L-乳酸	—	—	—	—	1.0	1.0	1.0	—
1 MのL- 乳酸	—	—	—	—	—	—	—	2.0
ソルビトール	0	5	5	5	2	2	2	5
1 N NaOH	9.7 ⁺	NA	数滴	0.7	2.8	3.1	6.2	NA
水	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量
pH	6.0	4.0	5.0	6.0	4.0	5.4	6.2	4.0
4-ケト%	1.9	0.3	0.9	1.2	0.3	0.5	0.6	0.2
色	無色	無色	イエロー	イエロー	無色	無色	無色	無色

*塩基の容積を低く保つために少量の10N NaOHを使用

⁺沈殿生成

【0034】

10

20

【表 4】

表 4								
成分	製剤 (パーセント、w/w)							
	0.04 M 乳酸塩		0.1 M 酒石酸塩			0.02 M 酒石酸塩		
	実施例 17	実施例 18 ⁺	実施例 19	実施例 20	実施例 21 ⁺	実施例 22	実施例 23	実施例 24 ⁺
IRM	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
L-酒石酸	-	-	1.5	1.5	1.5	0.3	0.3	0.3
1 MのL- 乳酸	2.0	2.0	-	-	-	-	-	-
ソルビトール	5	5	0	0	0	5	5	5
1 N NaOH	数滴	数滴	11.0	1.6	3.2*	数滴	2.2	8.9
水	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量
pH	5.1	6.3	4.0	5.1	6.2	4.0	5.2	6.2
4-ケト%	0.4	0.6	0.3	0.7	1.3	0.3	0.6	0.7
色	イエロー	イエロー	無色	無色	無色	イエロー	オレンジ	オレンジ

*塩基の容積を低く保つために少量の10 N NaOHを使用

⁺沈殿生成

【0035】

【表 5】

表 5					
成分	製剤 (パーセント、w/w)				
	0.02 M クエン酸塩			0.03 M クエン酸塩	0.05 M 酢酸塩
	実施例 25	実施例 26	実施例 27	実施例 28	実施例 29
IRM	0.15	0.2	0.4	0.15	0.15
クエン酸	0.42	0.42	0.42	0.63	-
酢酸	-	-	-	-	0.3
マンニトール	4.5	4.5	4.5	4.0	4.0
1 N NaOH	3.9	3.8	3.8	6.0	3.5
水	必要量	必要量	必要量	必要量	必要量
pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
4-ケト%	0.7	-	-	-	0.9
色	無色	-	-	-	無色

【0036】

列記されたものに加えて、本発明の注射用製剤に好適なその他の成分がさらに含まれていてもよい。たとえば、所望により、パウエル (Powell) から「コンペンディウム・

オブ・エキシピエンツ・フォア・パレンテラル・フォーミュレーションズ (Compendium of Excipients for Parenteral Formulations)」(ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス・アンド・テクノロジー (Journal of Pharmaceutical Science & Technology)、第52巻、第5号、p. 238~311 (1996年9月・10月)に挙げられているような配合適性のある賦形剤を加えることができる。配合適性があると考えられるいくつかの例としては、酢酸塩、酢酸ナトリウム、アスコルビン酸、ベンジルアルコール、クエン酸塩、モノ -、ジ - およびトリクエン酸ナトリウム、デキストラン40、シクロデキストリン二ナトリウムエデテート (EDTA)、エタノール、グルコース、グリセリン、グリセロール、HCl、マレイン酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、リン酸カリウム (モノ塩基性およびジ塩基性)、リン酸ナトリウム (モノ塩基性およびジ塩基性)、ポリエチレングリコール、フェノール、およびKClなどが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

10

20

30

40

50

【0037】

製剤にはさらに、所定の病状を治療するのに有用な他の活性成分を含んでいたり、あるいは他の活性成分との組合せ、さらにはN-[4-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミドの他の製剤 (たとえば米国特許出願第60/640873号 (出願日: 2004年12月30日、代理人関連出願書類番号第60330WO003号、本明細書と同日出願、発明の名称「マルチ・ルート・アドミニストレーション・オブ・インミューン・レスポンス・モディファイヤー・コンパウンズ (Multi-Route Administration of Immune Response Modifier Compounds)」参照)との組合せで投与してもよい。そのような追加の薬剤としては、たとえば、追加の免疫応答調節剤、抗ウイルス剤、抗生物質、抗体、タンパク質、ペプチド、オリゴヌクレオチド、化学療法剤、サイトトキソイド剤、サイトカイン、ワクチンまたは腫瘍壊死因子受容体 (TNFR) 作動薬などが挙げられる。

【0038】

使用

本発明の製剤は、ある種のサイトカインの産生を誘発し、各種の方法での免疫応答の調節することが可能な免疫応答調節剤として有用であり、そのために、各種の障害を治療するのに有用となる。

【0039】

各種の効果の内でも、これらおよびその他のサイトカインは、ウイルスの増殖および腫瘍細胞の成長を阻害することができるので、そのため、この製剤はたとえばウイルス性および腫瘍性疾患の治療において有用なものとなる。この製剤は、疾患を獲得するより前に投与してもよく、それによって、製剤の投与が予防的な処置を与えることが可能となることにも注目されたい。

【0040】

サイトカイン誘導をもたらす性能に加えて、本発明の製剤は、先天免疫応答の他の側面にも影響を及ぼすことができる。たとえば、ナチュラルキラー細胞活性を刺激することができるが、これは、サイトカイン誘導が原因と考えられる効果である。これらの製剤は、マクロファージを活性化させることも可能であって、それによって、酸化窒素の分泌と、さらなるサイトカインの産生を刺激する。さらに、この製剤は、B-リンパ球の増殖および分化をもたらすこともできる。

【0041】

本発明の製剤は、後天免疫応答にも影響を与えることができる。たとえば、Tヘルパータイプ1 (T_H1) サイトカインIFN- γ の産生は、間接的に誘導できるし、Tヘルパータイプ2 (T_H2) サイトカインIL-4、IL-5およびIL-13の産生は、これらの製剤の投与により阻害することができる。

【0042】

本明細書に記載の製剤を、治療法として使用することが可能な状態の例を挙げれば、以下のようなものがあるが、これらに限定される訳ではない：

(a) ウイルス性疾患、たとえば、下記のものによる感染から来る疾病：アデノウイルス、ヘルペスウイルス（たとえば、HSV - I、HSV - II、CMV、またはVZV）、ポックスウイルス（たとえば、オルソポックスウイルス、たとえば痘瘡もしくはワクシニア、または伝染性軟疣）、ピコルナウイルス（たとえば、ライノウイルスまたはエンテロウイルス）、オルソミクソウイルス（たとえば、インフルエンザウイルス、H5N1トリインフルエンザウイルスを含む）、パラミクソウイルス（たとえば、パラインフルエンザウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、麻疹ウイルス、および呼吸系発疹ウイルス（RSV））、コロナウイルス（たとえば、SARS）、パポバウイルス（たとえば、パピローマウイルス、たとえば、性器疣贅、尋常性疣贅、または足底疣贅を引き起こすもの）、ヘパドナウイルス（たとえば、B型肝炎ウイルス）、フラビウイルス（たとえば、C型肝炎ウイルスまたはデング熱ウイルス）、または、レトロウイルス（たとえば、レンチウイルスたとえばHIV）；

(b) 細菌性疾患、たとえば、以下の種の細菌による感染から来る疾患：エシュリキア、エンテロバクター、サルモネラ、ブドウ球菌、赤痢菌、リステリア、アエロバクター、ヘリコバクター、クレブシエラ、プロテウス、シュドモナス、連鎖球菌、クラミジア、マイコプラズマ、肺炎球菌、ナイセリア、クロストリジウム、桿菌、コリネバクテリウム、マイコバクテリウム、カンピロバクター、ビブリオ、セラチア、プロビデンシア、クロモバクテリウム、ブルセラ、イェルシニア、ヘモフィルス、または、ボルデテラなど；

(c) その他の感染症、たとえば、クラミジア、真菌性疾患たとえば（以下のものに限定される訳ではない）カンジダ症、アスペルギルス症、ヒストプラズマ症、クリプトコッカス性髄膜炎、または、寄生虫疾患たとえば（以下のものに限定される訳ではない）マラリア、ニューモシスチスカリニ肺炎、リーシュマニア、クリプトスポリジウム症、トキソプラズマ症、およびトリパノソーマ感染；

(d) 腫瘍性疾患、たとえば、上皮内新生物、子宮頸部形成異常、紫外線角化症、基底細胞癌、扁平上皮癌、腎細胞癌、カボジ肉腫、悪性黒色腫、白血病たとえば（以下のものに限定される訳ではない）、骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、および毛様細胞白血病、ならびにその他の癌；

(e) T_H2 媒介性、アトピー性疾患、たとえばアトピー性皮膚炎または湿疹、好酸球増加症、喘息、アレルギー、アレルギー性鼻炎、およびオーメン症候群；

(f) ある種の自己免疫疾患、たとえば全身性エリテマトーデス、本態性血小板血症、多発性硬化症、円板状エリテマトーデス、円形脱毛症；および

(g) 創傷治癒に伴う疾患、たとえば、ケロイド生成およびその他のタイプの瘢痕化の抑制、および創傷、たとえば糖尿病性の脚潰瘍などに伴う慢性創傷の治癒の促進。

【0043】

さらに、本発明の製剤はワクチンアジュバントとしても有用であって、体液性および/または細胞媒介性免疫応答、たとえば、生ウイルス性、細菌性または寄生虫免疫原；不活化ウイルス性、腫瘍由来、原生生物、微生物、生物由来、真菌性、または細菌性免疫原；トキシイド；トキシン；自己抗原；多糖類；タンパク質；糖タンパク質；ペプチド；細胞ワクチン；DNAワクチン；自家ワクチン；組換え体タンパク質；などのいずれをも向上させる各種物質と組み合わせての使用、たとえば、BCG、コレラ、ペスト、腸チフス、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、インフルエンザA、インフルエンザB、パラインフルエンザ、小児麻痺、狂犬病、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、黄熱病、破傷風、ジフテリア、インフルエンザ菌b、結核、髄膜炎菌および肺炎球菌ワクチン、アデノウイルス、HIV、水痘、サイトメガロウイルス、デング熱、ネコ白血病、家禽ペスト、HSV - 1およびHSV - 2、ブタコレラ、日本脳炎、呼吸系発疹ウイルス、ロタウイルス、乳頭腫ウイルス、黄熱病、およびアルツハイマー病に関連しての使用が可能である。

【0044】

本発明の製剤は、日和見免疫機能を有する個体には特に有用であろう。たとえば、化合物または塩は、たとえば、移植患者、癌患者およびHIV患者において、細胞媒介性免疫の抑制の後に起きる日和見感染および腫瘍を治療するために使用しうる。

【0045】

したがって、本発明はさらに、たとえば動物におけるウイルス感染の治療方法、および動物における腫瘍性疾患の治療方法を提供するが、それには、その動物に、本発明の製剤の有効量を注射によって投与することが含まれる。ウイルス感染を治療または阻害するのに有効な量とは、ウイルス感染の1種または複数の発現、たとえば、ウイルスの変形(viral lesions)、ウイルス量、ウイルスの増殖速度、死亡率を、未処置の対照動物と比較して、減少させるような量である。そのような治療に対して有効な正確な量は、当業者公知の因子によって変化するが、約100ng/kg～約50mg/kg、好ましくは約1μg/kg～約5mg/kgのN-[4-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミド用量で送達されるような量になると予想される。腫瘍性の病状を治療するために有効な製剤の量とは、腫瘍の大きさまたは腫瘍病巣の数の減少を起こさせるような量である。この場合もまた、その正確な量は、当業者公知の因子によって変化するが、約100ng/kg～約50mg/kg、たとえば約1μg/kg～約5mg/kgのN-[4-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミド用量を注射により送達させるための、所定の薬物濃度に相当する量になると予想される。

10

20

【0046】

注射によって送達される本発明の製剤の使用の具体例としては、転移性悪性黒色腫および慢性リンパ性白血病の治療が挙げられるが、これらに限定される訳ではない(たとえば、国際公開第05/023190号パンフレット参照)。

【0047】

本明細書に引用した特許、特許文献および公刊物におけるすべての開示を、あたかもそれぞれを個別に取り入れたがごとくに、それらのすべてを参照することにより取り入れたものとする。本発明の範囲と精神から外れることなく、本発明の様々な修正および変更が可能なことは当業者には自明であろう。本明細書に記載した、説明のための実施態様および実施例によって、本発明が不当に限定されるものではなく、そのような実施例および実施態様は例示のために提示されたものであり、本発明の範囲は、本明細書の冒頭に記載した特許請求項によってのみ限定されるということは、理解されたい。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/47374									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/44(2006.01) USPC: 514/293 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) U.S. : 514/293 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) . WEST											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>US 6,110,929 A (GERSTER et al.) 29 August 2000 (29.08.2000), see the entire document.</td> <td style="text-align: center;">1-20</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="height: 100px;"></td> </tr> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 6,110,929 A (GERSTER et al.) 29 August 2000 (29.08.2000), see the entire document.	1-20			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
A	US 6,110,929 A (GERSTER et al.) 29 August 2000 (29.08.2000), see the entire document.	1-20									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.									
* Special categories of cited documents: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 </td> <td style="width: 50%;"> "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 </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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							
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 26 May 2006 (26.05.2006)		Date of mailing of the international search report 19 JUL 2006									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner of Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Michael Hartley Telephone No. 00									

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

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 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)		A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100127085

弁理士 越阪部 倫子

(72)発明者 ストーツ, ジェイムズ ディー .

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7 , スリーエム センター

(72)発明者 ガイ, シンシア エー .

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7 , セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7 , スリーエム センター

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB11 CC07 CC18 CC27 DD30Z DD38D DD41Z DD42Z DD43Z
FF11 FF14 FF36 FF61 FF63 GG43 GG45 GG46
4C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA03 MA05 MA08 MA09 MA17 MA66
NA02 NA03 NA07 NA11 ZA89 ZB07 ZB26