

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4982378号
(P4982378)

(45) 発行日 平成24年7月25日(2012.7.25)

(24) 登録日 平成24年4月27日(2012.4.27)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107
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

請求項の数 13 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-541793 (P2007-541793)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月17日(2005.11.17)
 (65) 公表番号 特表2008-520606 (P2008-520606A)
 (43) 公表日 平成20年6月19日(2008.6.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/012334
 (87) 国際公開番号 W02006/053755
 (87) 国際公開日 平成18年5月26日(2006.5.26)
 審査請求日 平成20年11月13日(2008.11.13)
 (31) 優先権主張番号 60/629,757
 (32) 優先日 平成16年11月19日(2004.11.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591043248
 シグマ-タウ・インドゥストリエ・ファル
 マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル
 ・アチオニ
 SIGMA-TAU INDUSTRIE
 FARMACEUTICHE RIUN
 ITE SOCIETA PER AZI
 ONI
 イタリア00144ローマ、ピアレ・シャ
 ケスペアレ47番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カンプトテシン誘導体を含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

7-t-プトキシイミノメチルカンプトテシンならびにC₈-C₁₀脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、精製グリセロール-トランスエステル化コーン油、クエン酸トリエチルおよびヒマシ油からなる群から選択される親油性成分、ポリエチレングリコール-水素化ヒマシ油およびビタミンE TPGSからなる群から選択される界面活性剤、およびプロピレングリコール、PEG400および酢酸エチルからなる群から選択される親水性成分を含む担体媒体を含む、マイクロエマルジョン前濃縮物である自発的に分散可能である医薬組成物。

【請求項2】

さらにエタノールからなる共溶媒を含む、請求項1に記載の自発的に分散可能である医薬組成物。

【請求項3】

さらにパルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエンおよびクエン酸からなる酸化防止剤から選択される1種またはそれ以上の添加剤を含む、請求項2に記載の自発的に分散可能である医薬組成物。

【請求項4】

酸化防止剤がパルミチン酸アスコルビルである、請求項3に記載の自発的に分散可能である医薬組成物。

【請求項5】

経口投与に適当である、請求項 1 に記載の自発的に分散可能である医薬組成物。

【請求項 6】

0.05 から 20 重量%の 7 - t - ブトキシミノメチルカンプトテシン、5 から 8.5 重量%の請求項 1 に記載の親油性成分、5 から 90 重量%の請求項 1 に記載の界面活性剤、および 5 から 60 重量%の請求項 1 に記載の親水性成分（重量はすべて全組成物に基づく）を含む請求項 1 から 5 のいずれかに記載の自発的に分散可能である医薬組成物。

【請求項 7】

単位用量形の請求項 1 から 6 のいずれかに記載の自発的に分散可能である医薬組成物。

【請求項 8】

軟または硬ゼラチンカプセル形の請求項 7 に記載の自発的に分散可能である医薬組成物

10

【請求項 9】

経口溶液形の請求項 7 に記載の自発的に分散可能である医薬組成物。

【請求項 10】

7 - t - ブトキシミノメチルカンプトテシンで処置できる障害を有する対象の処置のための医薬の製造における、治療有効量の請求項 1 から 9 のいずれかに記載の自発的に分散可能である医薬組成物の使用。

【請求項 11】

7 - t - ブトキシミノメチルカンプトテシンならびに（1）請求項 1 に記載の親油性成分、（2）請求項 1 に記載の界面活性剤、および（3）請求項 1 に記載の親水性成分を含む担体媒体を緊密な混合物にすることを含む、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の自発的に分散可能である医薬組成物の製造法。

20

【請求項 12】

担体媒体がさらに共溶媒を含む、請求項 11 に記載の製造法。

【請求項 13】

担体媒体がさらに 1 種またはそれ以上の添加剤を含む、請求項 11 に記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性剤が、癌を含む増殖性疾患の処置および予防のために有用であるトポイソメラーゼ I 阻害剤、特にカンプトテシン誘導体である新規医薬組成物に関する。

30

【背景技術】

【0002】

発明の背景

カンプトテシン誘導体は、米国特許第 6,242,457（内容は出典明示により本明細書に包含させる）に記載されている化合物クラスである。カンプトテシン誘導体、例えば米国特許第 6,242,457 に記載されているものは、これらの誘導体が非常に難溶性であるため、特に薬剤バイオアベイラビリティの問題を含む、広く投与におよび具体的にガレヌス組成物に関して高度に特有の困難が存在する。

【発明の開示】

40

【0003】

発明の要旨

本発明にしたがって、今回驚くべきことに、限定すべきではないが 7 - t - ブトキシミノメチルカンプトテシンを含むカンプトテシン誘導体を有する安定な医薬組成物が、特に興味深いバイオアベイラビリティ特性を有することを見いだした。これらの新規組成物は以前に遭遇した困難を対処することまたは実質的に減少することを見いだした。本発明の組成物は、バイオアベイラビリティの増強ならびに各患者のおよび患者間での減少した吸収/バイオアベイラビリティレベルの変化と同時に有効な投与を可能にし得ることを示した。したがって、本発明はこのようなカンプトテシン誘導体の許容できる投与量レベルで有効な治療を成し遂げ得、そして各個体の必要 1 日用量のより精密な標準化および最適

50

化を可能にし得る。結果として、起こり得る望ましくない副作用の発生を減少させ、そして治療の全コストを減少し得る。

【 0 0 0 4 】

発明の詳細な説明

第 1 の局面において、本発明は、カンプトテシン誘導体を含む自発的に分散可能である医薬組成物を提供する。

【 0 0 0 5 】

該自発的に分散可能である医薬組成物はまた以下“本発明の組成物”として称する。それは好ましくはマイクロエマルジョン前濃縮物である。

【 0 0 0 6 】

本明細書で使用される用語は下記の意味を有する：

【 0 0 0 7 】

本明細書で使用される“活性剤”は、カンプトテシン誘導体、例えば米国特許第 6 , 2 4 2 , 4 5 7 に記載のものを意味する。

【 0 0 0 8 】

本明細書で使用される“難水溶性”は、20 で水に 1 % 未満、例えば 0 . 0 1 % 重量 / 体積の溶解性を有すること、すなわち Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, US, 1995, vol. 1, p 195 に記載のとおり“難溶性から非常に難溶性の薬剤”を意味する。

【 0 0 0 9 】

組成物に関して本明細書で使用される“生物学的に利用可能”は、組成物が、使用環境において、等価量の分散していない薬剤を含む対照の少なくとも 1 . 5 倍であるその組成物の活性剤の最大濃度を提供することを意味する。

【 0 0 1 0 】

本明細書で使用される“自発的に分散可能である医薬組成物”は、本明細書で定義の活性剤を含み、そして水性媒体、例えば水、または胃液で希釈されるときコロイド構造を製造できる組成物を意味する。該コロイド構造は、好ましくはマイクロエマルジョン粒径範囲の液滴である。結晶または非結晶いずれかの平均直径 2 0 0 nm 以上の固体薬剤粒子がまた存在し得る。自発的に分散可能である医薬組成物は好ましくはマイクロエマルジョン前濃縮物である。

【 0 0 1 1 】

本明細書で使用される“マイクロエマルジョン前濃縮物”は、水性媒体中、例えば水中で、例えば 1 : 1 から 1 : 3 0 0、好ましくは 1 : 1 から 1 : 7 0 であるが、とりわけ 1 : 1 から 1 : 1 0 の希釈でまたは経口適用後胃液中で自発的にマイクロエマルジョンを形成する組成物を意味する。

【 0 0 1 2 】

本明細書で使用される“マイクロエマルジョン”は、その成分が水性媒体と接触するとき自発的にまたは実質的に自発的に形成される半透明の、わずかに不透明の、乳白色の、透明のまたは実質的に透明のコロイド分散を意味する。マイクロエマルジョンは熱力学的に安定であり、そして一般的に平均直径約 2 0 0 nm (2 0 0 0) 未満の分散液滴を含む。一般的にマイクロエマルジョンは平均直径約 1 5 0 nm (1 5 0 0) 未満；一般的に 1 0 0 nm 未満で、一般的に 1 0 nm より大きい液滴または液体ナノ粒子を含み、そしてそれらは 2 4 時間までまたはそれ以上の期間にわたって安定である。

【 0 0 1 3 】

マイクロエマルジョンは、粗エマルジョンに比べて、自発的形成、熱力学的安定性、透明なおよび洗練された外見、増加した薬剤負荷、増大した生体膜を介する透過、増加したバイオアベイラビリティ、ならびに薬物動態における個体間および個体内の少ない変化によって非常に容易な製剤を提供する。

さらにマイクロエマルジョンの特性は、英国特許明細書 G B 2 , 2 2 2 , 7 7 0 ; Rosof, Progress in Surface and Membrane Science, 12, 405 et seq. Academic Press (1

10

20

30

40

50

975); Friberg, Dispersion Science and Technology, 6 (3), 317 et seq. (1985);およびMuller et al. Pharm. ind., 50 (3), 370 et seq. (1988)]において見いだすことができる。

【0014】

他の局面において、本発明は、カンプトテシン誘導体ならびに親油性成分、界面活性剤、親水性成分および所望により共溶媒を含む担体媒体を含む自発的に分散可能である医薬組成物を提供する。

【0015】

好ましくは自発的に分散可能である医薬組成物は経口投与に適当なものである。

【0016】

該カンプトテシン誘導体は、難水溶性特性を有し、0.001%以下、例えば0.001から0.0001%の水溶性を示す。

【0017】

該活性剤は好ましくは遊離塩基形で使用される。

【0018】

他の局面において、本発明は、カンプトテシン誘導体を含むマイクロエマルジョン前濃縮物を提供する。とりわけ興味深いことは、マイクロエマルジョン前濃縮物内で達成される薬剤負荷が、単一の賦形剤内よりも著しく高く、マイクロエマルジョン前濃縮物内でカンプトテシン誘導体の相乗的溶解度を示すことである。

【0019】

第4の局面において、本発明は、カンプトテシン誘導体ならびに親油性成分、界面活性剤、親水性成分および所望により共溶媒を含む担体媒体を含むマイクロエマルジョン前濃縮物を提供する。

【0020】

該マイクロエマルジョン前濃縮物は好ましくは、水で希釈されるときo/w(水中油)マイクロエマルジョンを形成する。

【0021】

好ましくは親油性成分(複数を含む)、界面活性剤(複数を含む)、親水性成分(複数を含む)および所望により共溶媒(複数を含む)の相対比率は、標準三方向プロットグラフ上の“マイクロエマルジョン”領域内にある。これらの相図は、例えばGB 2,222,770またはWO 96/13273に記載のとおり慣用の方法において作成できる。

【0022】

他の局面において、本発明は、カンプトテシン誘導体を含むマイクロエマルジョンを提供する。

【0023】

該マイクロエマルジョンは好ましくは、o/w(水中油)マイクロエマルジョンである。

【0024】

他の局面において、本発明は、カンプトテシン誘導体、親油性成分、界面活性剤、水、親水性成分および所望により共溶媒を含むマイクロエマルジョンを提供する。

【0025】

マイクロエマルジョンのコロイド構造は、例えば短時間、例えば10秒間単に手で攪拌することにより本発明の組成物の成分が水性媒体と接触するとき、自発的にまたは実質的に自発的に形成する。本発明の組成物は、例えば少なくとも15分間または4時間まで、24時間またはそれ以上に至るまで熱力学的に安定である。一般的に、それらは例えばMALVERN ZETASIZER 3000TM粒子評価機を使用した標準光散乱技術により測定されるとき、平均直径約200nm(2,000)未満、例えば約150nm(1,500)未満、一般的に100nm(1,000)未満、一般的に10nm(100)以上の分散構造、すなわち液滴または液体ナノ粒子を含む。平均直径200

10

20

30

40

50

nm以上の固体薬剤粒子も存在し得る。存在する粒子の割合は温度依存的であり得る。

【0026】

活性剤はトポイソメラーゼIの阻害剤（TopoI阻害剤）であり、したがってとりわけトポイソメラーゼI受容体の活性化が原因である病徴を予防することができる。

【0027】

さらに具体的には活性剤はカンプトテシン誘導体である。この化合物クラスは米国特許第6,242,457に記載されている。

【0028】

米国特許第6,242,457に記載されている好ましい活性剤は下記を含む：

【0029】

- 7 - メチルオキシミノメチルカンプトテシン；
- 7 - メトキシイミノメチル - 10 - ヒドロキシカンプトテシン；
- 7 - (ter - ブトキシカルボニル - 2 - プロボキシ)イミノメチルカンプトテシン；
- 7 - エトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - イソプロボキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (2 - メチルプトキシ)イミノメチルカンプトテシン；
- 7 - t - ブトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - t - ブトキシイミノメチル - 10 - ヒドロキシカンプトテシン；
- 7 - t - ブトキシイミノメチル - 10 - メトキシカンプトテシン；
- 7 - (4 - ヒドロキシプトキシ)イミノメチルカンプトテシン；
- 7 - トリフェニルメトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - カルボキシメトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (2 - アミノ)エトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (2 - N, N - ジメチルアミノ)エトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - アリルオキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - シクロヘキシルオキシイミノエチルカンプトテシン；
- 7 - シクロヘキシルメトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - シクロオクチルオキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - シクロオクチルメトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - ベンジルオキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - [(1 - ベンジルオキシイミノ) - 2 - フェニルエチル]カンプトテシン；
- 7 - (1 - ベンジルオキシイミノ)エチルカンプトテシン；
- 7 - フェノキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (1 - t - ブトキシイミノ)エチルカンプトテシン；
- 7 - p - ニトロベンジルオキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - p - メチルベンジルオキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - ペンタフルオロベンジルオキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - p - フェニルベンジルオキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)エトキシ]イミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (4 - t - プチルベンジルオキシ)イミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (1 - アダマンチルオキシ)イミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (1 - アダマンチルメトキシ)イミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (2 - ナフチルオキシ)イミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (9 - アントリルメトキシ)イミノメチルカンプトテシン；
- 7 - オキシラニルメトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (6 - ウラシル)メトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - [2 - (1 - ウラシル)エトキシ]イミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (4 - ピリジル)メトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - (2 - チエニル)メトキシイミノメチルカンプトテシン；
- 7 - [(N - メチル) - 4 - ピペリジニル]メトキシイミノメチルカンプトテシン；

10

20

30

40

50

7 - [2 - (4 - モルホリンイニル (morpholininyl))] エトキシ] イミノメチルカンプトテシン ;

7 - (ベンゾイルオキシイミノメチル) カンプトテシン ;

7 - [(1 - ヒドロキシイミノ) - 2 - フェニルエチル) カンプトテシン ;

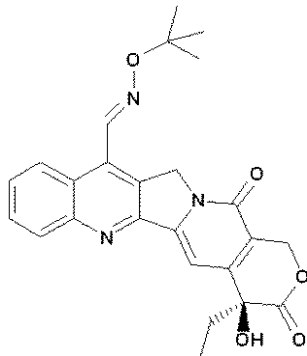
7 - t e r - プチルオキシイミノメチルカンプトテシン - N - オキシド ; および

7 - メトキシイミノメチルカンプトテシン N - オキシド。

【 0 0 3 0 】

本発明のとても好ましい態様において、式 I のトポイソメラーゼ I 阻害剤は下記の化合物 A として既知の構造を有する :

【 化 1 】



化合物 A

10

20

【 0 0 3 1 】

遊離形または薬学的に許容される塩形の好ましいおよびとりわけ好ましい活性剤は、米国特許第 6 , 4 2 4 , 4 5 7 に記載のとおりに製造し得る。そこに記載のとおり、それらはその可能な光学異性体形、ジアステレオ異性体形および相対混合物形、その薬学的に許容される塩形ならびにその活性代謝物形であり得る。

【 0 0 3 2 】

本発明にしたがって、活性剤は例えば約 0 . 0 5 重量% から、本発明の組成物で約 2 0 重量% までの量で存在し得る。該活性剤は好ましくは組成物の 0 . 5 から 1 5 重量% の量で存在する。

【 0 0 3 3 】

該活性剤は難水溶性であり、そのため担体媒体中にある。

【 0 0 3 4 】

本発明の組成物のいくつかの態様において、担体媒体は親油性成分、界面活性剤および親水性成分を含む。他の態様において、該担体媒体は親油性成分、界面活性剤、親水性成分および共溶媒を含む。

【 0 0 3 5 】

該親油性成分は 1 種またはそれ以上の親油性物質を含む。該親水性成分は 1 種またはそれ以上の親水性物質を含む。該担体媒体は 1 種またはそれ以上の界面活性剤を含むことができる。該担体媒体は 1 種またはそれ以上の共溶媒を含むことができる。

【 0 0 3 6 】

本発明の組成物は酸化防止剤、抗菌剤、酵素阻害剤、安定剤、防腐剤、香味剤、甘味剤およびさらに例えば Fiedler, H. P. "Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor, D-7960 Aulendorf, 4th revised and expanded edition (1996) に記載の成分を含む様々な添加剤を含むことができる。これらの添加剤は好都合には担体媒体中に溶解されている。

【 0 0 3 7 】

本発明の組成物は親油性成分または親油性相を含む。活性剤は担体媒体の成分に含まれ得る。親油性成分 (存在するとき) は好ましくは 1 0 以下、例えば 8 までの低 H L B 値で特徴づけられる。

【 0 0 3 8 】

30

40

50

適当な親油性成分は下記を含む：

1) モノ - C₆ - C₁₄ - 脂肪酸グリセリルエステル

これらはグリセロールを植物油でエステル化し、次いで分子蒸留により得る。本発明の組成物を使用するために適するモノグリセリドは対称モノグリセリド（すなわち -モノグリセリド）ならびに非対称モノグリセリド（ -モノグリセリド）両方を含む。それらはまた、同一グリセリド（脂肪酸の構成成分が主に単一の脂肪酸で構成されている）ならびに混合グリセリド（すなわち脂肪酸の構成成分が様々な脂肪酸で構成されている）の両方を含む。該脂肪酸の構成成分は例えばC₈ - C₁₄の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸の両方を含み得る。特に例えばsasolから商標名Imwitor（商標登録）308またはImwitor（商標登録）312各々の下に例えば販売されているカプリル酸モノグリセリドまたはラウリン酸モノグリセリドが適当である。例えばImwitor（商標登録）308は少なくとも80%のモノグリセリドを含み、下記のさらなる特徴データ：遊離グリセロール最大6%、酸価最大3、鹼化価245 - 265、ヨウ素価最大1、含水率最大1%を示す。一般的にそれは1%の遊離グリセロール、90%のモノグリセリド、7%のジグリセリド、1%のトリグリセリドを含む(H. Fiedler, loc. cit., volume 1, page 798)。さらなる例はAbitec CorporationからのCapmul MCM C8である。

10

【0039】

2) C₆ - C₁₈ - 脂肪酸のモノ - およびジ - グリセリドの混合物

これら是对称（すなわち -モノグリセリドおよび , ¹ -ジグリセリド）ならびに非対称モノ - およびジ - グリセリド（すなわち -モノグリセリドおよび , -ジグリセリド）の両方とそれらのアセチル化誘導体を含む。それらはまた同一グリセリド（脂肪酸の構成成分が主に単一の脂肪酸で構成されている）ならびに混合グリセリド（すなわち脂肪酸の構成成分が様々な脂肪酸で構成されている）の両方と乳酸またはクエン酸とのそれらのいずれかの誘導体を含む。該脂肪酸の構成成分は例えばC₈ - C₁₀の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸の両方を含み得る。特に例えばsasolから商標名Imwitor（商標登録）742またはImwitor 928の下に例えば販売されている混合カプリル酸およびカプリン酸モノ - およびジ - グリセリドが適当である。例えばImwitor（商標登録）742は少なくとも45%のモノグリセリドを含み、下記のさらなる特徴データ：遊離グリセロール最大2%、酸価最大2、鹼化価250 - 280、ヨウ素価最大1、含水率最大2%を示す(H. Fiedler, loc. cit., vol 1, page 798)。他の適当な混合物は例えばAbitec Corporationから例えば商標名Capmul（商標登録）MCMの下に既知であり例えば販売されているグリセロール中のカプリル酸/カプリン酸のモノ/ジグリセリドを含む。Capmul（商標登録）MCMは下記のさらなる特徴データ：酸価2.5最大、 -モノ（オレイン酸エステルとして）80%最低、遊離グリセロール2.5%最大、ヨウ素価1最大、鎖長分布：カプロン酸（C₆）3%最大、カプリル酸（C₈）75%最低、カプリン酸（C₁₀）10%最低、ラウリン酸（C₁₂）1.5%最大、水分（Karl Fisherによる）0.5%最大を示す（製造業者情報）。乳酸またはクエン酸とのさらなる誘導体化のモノ - /ジ - グリセリドの適当な例はsasolにより商標名Imwitor 375、377または380の下に販売されているものである。さらに、脂肪酸の構成成分は例えばC₁₆ - C₁₈の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸の両方を含み得る。適当な例はTegin（商標登録）O（オレイン酸グリセリル）であり、下記のさらなる特徴データ：モノグリセリド含有率55 - 65%、過氧化物価最大10、含水率最大1%、酸価最大2、ヨウ素価70 - 76、鹼化価158 - 175、遊離グリセロール最大2%を示す（製造業者情報）。

20

30

40

【0040】

3) ジ - C₆ - C₁₈ - 脂肪酸グリセリルエステル

これら是对称（すなわち , ¹ -ジグリセリド）および非対称ジグリセリド（すなわち , -ジグリセリド）ならびにそれらのアセチル化誘導体を含む。それらはまた同一グリセリド（脂肪酸の構成成分が主に単一の脂肪酸で構成されている）ならびに混合グリ

50

セリド（すなわち脂肪酸の構成成分が様々な脂肪酸で構成されている）両方とそれらのいずれかのアセチル化誘導体を含む。該脂肪酸の構成成分は $C_6 - C_{18}$ 、例えば $C_6 - C_{16}$ 、例えば $C_8 - C_{10}$ 、例えば C_8 の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸両方を含むことができる。例えばTaiyo Kagaku Co., Ltdから商標名Sunfat（商標登録）GDC-Sの下に例えば販売されているカプリル酸ジグリセリドが特に適当である。Sunfat（商標登録）GDC-Sは約0.3の酸価、約78.8%のジグリセリド含有率、および約8.9のモノエステル含有率を有する。

【0041】

4) 中鎖脂肪酸トリグリセリド

これらは6から12、例えば8から10個の炭素原子を有する飽和脂肪酸のトリグリセリドを含む。適当な中鎖脂肪酸トリグリセリドは商標名Acomed（商標登録）、Myritol（商標登録）、Captex（商標登録）、Neobee（商標登録）M5F、Miglyol（商標登録）810、Miglyol（商標登録）812、Miglyol（商標登録）818、Mazol（商標登録）、Sefsol（商標登録）860、Sefsol（商標登録）870の下に既知であり販売されており；Miglyol（商標登録）812が最も好ましい。Miglyol（商標登録）812はカプリル酸-カプリン酸トリグリセリドを含み、約520ダルトンの分子量を有するヤシ油である。脂肪酸組成物は C_6 最大約3%、 C_8 約50から65%、 C_{10} 約30から45%、 C_{12} 最大5%；酸価約0.1；鹼化価約330から345；ヨウ素価最大1である。Miglyol（商標登録）812はCondeaから入手できる。Neobee（商標登録）M5Fはココナツ油から入手できる分別したカプリル酸-カプリン酸トリグリセリドである；酸価最大0.2；鹼化価約335から360；ヨウ素価最大0.5、含水率最大0.15%、 D^{20}_D 、930-0,960、 n_D^{20} 、448-1,451（製造業者情報）。Neobee（商標登録）M5FはStepan Europeから入手できる。さらなる例はさらにコハク酸とのエステルを含むMiglyol 829である。

【0042】

5) モノ- $C_{16} - C_{18}$ -脂肪酸グリセリルエステル

これらはグリセロールを植物油でエステル化し、次いで分子蒸留により得る。本発明の組成物を使用するために適するモノグリセリドは対称モノグリセリド（すなわち -モノグリセリド）ならびに非対称モノグリセリド（ -モノグリセリド）両方を含む。それらはまた、同一グリセリド（脂肪酸の構成成分が主に単一の脂肪酸で構成されている）ならびに混合グリセリド（すなわち脂肪酸の構成成分が様々な脂肪酸で構成されている）の両方を含む。該脂肪酸の構成成分は例えば $C_{16} - C_{18}$ の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸の両方を含み得る。適当な例はEastmanによるGMORPHIC、Danisco Ingredientsによるモノグリセリドを蒸留したRylo MG20、またはHenkelによるMonomuls 90-018を含む。例えばGMORPHIC（商標登録）-80（モノオレイン酸グリセリル）は下記のさらなる特徴データ：モノグリセリド含有率最低94%、 $C_{18} : 1$ 含有率最低75%、過酸化物価最大2.5、 $C_{18} : 2 + C_{18} : 3$ 最大15%、 $C_{16} : 0 + C_{18} : 0 + C_{20} : 0$ 最大10%、含水率最大2%、酸価最大3、ヨウ素価65-75、鹼化価155-165、遊離グリセリン最大1%、ヒドロキシル数300-330を示す（製造業者情報）。

【0043】

6) 混合モノ-、ジ-、トリグリセリド

これらはGattefosseから商標名Maisine（商標登録）の下に販売されている混合モノ-、ジ-、トリグリセリドを含む。それらはコーン油とグリセロールのトランスエステル化生成物である。このような生成物は主にリノール酸およびオレイン酸モノ-、ジ-、トリグリセリドとわずかにパルミチン酸およびステアリン酸モノ-、ジ-、トリグリセリドと一緒に含む（約56重量%のリノール酸、30%のオレイン酸、約10%のパルミチン酸および約3%のステアリン酸構成成分からなるコーン油そのもの）。物理的特徴は：遊離グリセロール最大10%、モノグリセリド約40%、ジグリセリド約40%、トリ

10

20

30

40

50

グリセリド約10%、遊離オレイン酸含有率約1%である。さらなる物理的特徴は：酸価最大2、ヨウ素価85 - 105、鹼化価150 - 175、鉍酸含有率 = 0である。M a i s i n e (商標登録)に対する脂肪酸含有率は一般的に：パルミチン酸約11%、ステアリン酸約2.5%、オレイン酸約29%、リノール酸約56%、その他約1.5%である(H. Fiedler, loc. cit., volume 2, page 958; 製造業者情報)。

【0044】

混合モノ -、ジ -、トリグリセリドは好ましくは、 C_8 から C_{10} または $C_{12} - 20$ 脂肪酸モノ -、ジ - およびトリグリセリドの混合物、とりわけ混合 $C_{16} - 18$ 脂肪酸モノ -、ジ -、トリグリセリドを含む。混合モノ -、ジ -、トリグリセリドの脂肪酸成分は飽和および不飽和脂肪酸残基両方を含み得る。しかし好ましくはそれらは主に、不飽和脂肪酸残基；特に C_{18} 不飽和脂肪酸残基からなる。適当には混合モノ -、ジ -、トリグリセリドは C_{18} 不飽和脂肪酸(例えばリノレン酸、リノール酸およびオレイン酸)モノ -、ジ - およびトリグリセリドの少なくとも60重量%、好ましくは少なくとも75重量%、より好ましくは少なくとも85重量%を含む。適当には該混合モノ -、ジ -、トリグリセリドは飽和脂肪酸(例えばパルミチン酸およびステアリン酸)モノ -、ジ -、トリグリセリドの20重量%未満、例えば約15重量%もしくは10重量%またはそれ未満を含む。混合モノ -、ジ -、トリグリセリドは好ましくは主に、モノおよびジグリセリドからなる；例えばモノ - およびジ - グリセリドは親油性相または親油性成分の総重量に基づいて少なくとも50%、より好ましくは少なくとも70%を含む。より好ましくは、該モノ - およびジ - グリセリドは少なくとも親油性成分の75重量%(例えば約80重量%または85重量%)を含む。

【0045】

好ましくはモノグリセリドは混合モノ、ジ、トリグリセリドの親油性成分の総重量に基づいて約25から約50%を含む。より好ましくは約30から約40%(例えば35から40%)のモノグリセリドが存在する。好ましくはジグリセリドは混合モノ、ジ、トリグリセリドの親油性成分の総重量に基づいて約30から約60%を含む。より好ましくは約40から約55%(例えば48から50%)のジグリセリドが存在する。トリグリセリドは適当には混合モノ、ジ、トリグリセリドの親油性成分の総重量に基づいて少なくとも5%であるが約25%未満を含む。より好ましくは約7.5から約15%(例えば約9から12%)のトリグリセリドが存在する。混合モノ -、ジ -、トリグリセリドは適当な相対比率の個々のモノ、ジまたはトリグリセリドの混合により製造され得る。しかし好都合にはそれらは植物油、例えばアーモンド油、落花生油、オリーブ油、ピーチ油、パーム油または、好ましくは、コーン油、ひまわり油またはベニバナ油および最も好ましくはコーン油とグリセロールとのトランス - エステル化生成物を含む。このようなトランスエステル化生成物は一般的に GB 2 257 359 または WO 94/09211 に記載のとおり得られる。好ましくは軟ゼラチンカプセルを作製すべきとき、いくらかのグリセロールを最初に除去し、“実質的に無グリセロールのバッチ”を得る。コーン油とグリセロールの精製トランスエステル化生成物は特に“精製油”として以下称されており、英国特許明細書 GB 2, 257, 359 または国際特許公報 WO 94/09211 に記載の製造法にしたがって製造される適当な混合モノ、ジ、およびトリグリセリドを提供する。

【0046】

7) アセチル化モノグリセリド (C_{18})

これらは Myvacet 9 - 45 を含む。

【0047】

8) プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル

該脂肪酸の構成成分は例えば $C_8 - C_{12}$ の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸の両方を含み得る。例えば Nikko Chemicals Co., Ltd. または Gattefosse もしくは Capmul PG-8 from Abitec Corporation から商標名 S e f s o l (商標登録) 218、C a p r y o l (商標登録) 90 または L a u r o g l y c o l (商標登録) 90 の下に例えば販売されているカプリル酸およびラウリン酸のプロピレングリコールモノエステルが特に適当であ

10

20

30

40

50

る。例えば *Lauroglycol* (商標登録) 90 は下記のさらなる特徴データ：酸価最大 8、鹼化価 200 - 220、ヨウ素価最大 5、遊離プロピレングリコール含有率最大 5%、モノエステル含有率最低 90% を示す；*Seffsol* (商標登録) 218 は下記のさらなる特徴データ：酸価最大 5、ヒドロキシ値 220 - 280 を示す (H. Fiedler, loc. cit., vol 2, page 906、製造業者情報)。

【0048】

9) プロピレングリコールモノ - およびジ - 脂肪酸エステル

これらは *Lauroglycol FCC* および *Capryol PGM C* を含む。

【0049】

10) プロピレングリコールジエステル

プロピレングリコールジ - 脂肪酸エステル、例えばプロピレングリコールジカプロン酸エステル (例えば *sasol* から商標名 *Miglyol* (商標登録) 840 の下に例えば販売されている；H. Fiedler, loc. cit., volume 2, page 1008) または Abitec Corporation からの *Captex 200*。

【0050】

11) プロピレングリコールモノ酢酸エステルおよびプロピレングリコールジ酢酸エステル

【0051】

12) トランスエステル化エトキシ化植物油

これらはトランスエステル化エトキシ化植物油、例えば適当な触媒存在下、種々の天然植物油 (例えば、コーン油、メイズ油、ヒマシ油、核油、アーモンド油、落花生油、オリーブ油、ダイズ油、ひまわり油、ベニバナ油およびパーム油、またはそれらの混合物) と平均分子量 200 から 800 を有するポリエチレングリコールを反応させることにより得られるものを含む。これらの製造法は米国特許明細書 US 3, 288, 824 に記載されている。トランスエステル化エトキシ化コーン油が特に好ましい。

【0052】

トランスエステル化エトキシ化植物油は既知であり商標名 *Labrafil* (商標登録) の下に販売されている (H. Fiedler, loc. cit., vol 2, page 880)。例は *Labrafil* (商標登録) M 2125 CS (コーン油から得られ、酸価約 2 未満、鹼化価 155 から 175、HLB 値 3 から 4、およびヨウ素価 90 から 110 を有する)、および *Labrafil* (商標登録) M 1944 CS (核油から得られ、酸価約 2、鹼化価 145 から 175 およびヨウ素価 60 から 90 を有する) である。*Labrafil* (商標登録) M 2130 CS (C_{12-18} グリセリドおよびポリエチレングリコールのトランスエステル化生成物であり、融点約 35 から 40、酸価約 2 未満、鹼化価 185 から 200 およびヨウ素価約 3 未満を有する) も使用し得る。好ましいトランスエステル化エトキシ化植物油は例えば Gattefosse, Saint-Priest Cedex, France から得ることができる *Labrafil* (商標登録) M 2125 CS である。

【0053】

13) ソルビタン脂肪酸エステル

このようなエステルは例えば *uniqema* から商標 *Span* (商標登録) の下に販売されている例えばソルビタンモノ C_{12-18} 脂肪酸エステル、またはソルビタントリ C_{12-18} 脂肪酸エステルを含む。このクラスのとりわけ好ましい生成物は例えば *Span* (商標登録) 20 (ソルビタンモノラウリン酸エステル) または *Span* (商標登録) 80 (ソルビタンモノオレイン酸エステル) である (Fiedler, loc. cit., 2, p. 1430; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit., page 473)。

【0054】

14) 脂肪酸と第一級アルコールのエステル化化合物

これらは 8 から 20 個の炭素原子を有する脂肪酸と 2 から 3 個の炭素原子を有する第一級アルコールのエステル化化合物、例えばミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、リノール酸エチル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸エチルなど、リノール酸

10

20

30

40

50

とエタノールのエステル化合物が特に好ましく、ミリスチン酸イソプロピルおよびパルミチン酸イソプロピルも含む。

【 0 0 5 5 】

1 5) グリセロールトリ酢酸エステルまたは (1 , 2 , 3) - トリアセチン

これはグリセリンと無水酢酸のエステル化により得られる。グリセロールトリ酢酸エステルは例えばUnichema Internationalから P r i a c e t i n (商 標 登 録) 1 5 8 0 またはEastmanもしくはCourtaulds Chemicals Ltd.から E a s t m a n ^{T M} トリアセチンとして販売されている。グリセロールトリ酢酸エステルは下記のさらなる特徴データ：分子量 2 1 8 , 0 3 , D . ^{2 0} ^{3 1} , 1 5 9 - 1 , 1 6 3 , n _D ^{2 0} ¹ , 4 3 0 - 1 , 4 3 4

10

【 0 0 5 6 】

1 6) アセチルトリエチルクエン酸エステル

これはクエン酸およびエタノールのエステル化、次いで無水酢酸でアセチル化、各々により得られる。アセチルトリエチルクエン酸エステルは例えばMorflex Incから商標名 C i t r o f l e x (商 標 登 録) A - 2 の下に例えば販売されている。

【 0 0 5 7 】

1 7) トリブチルクエン酸エステルまたはアセチルトリブチルクエン酸エステル

20

【 0 0 5 8 】

1 8) ポリグリセロール脂肪酸エステル

これらは例えば2から10、例えば6個のグリセロール単位を有する。該脂肪酸の構成成分は例えばC₈ - C₁₈の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸両方を含むことができる。例えば、鹸化価133 - 155および鹸化価196 - 244を有するGattefosseからのP l u r o l O l e i q u e C C 4 9 7 が特に適当である。さらに適当なポリグリセロール脂肪酸エステルは既知であり例えばNikko Chemicals Co., Ltd.から販売されているジグリセリルモノオレイン酸エステル (D G M O) およびヘキサグリン - 5 - O を含む。

【 0 0 5 9 】

1 9) PEG - 脂肪アルコールエステル

これはB r i j 3 0 ^{T M} ポリオキシエチレン (4) ラウリルエーテルを含む。

30

【 0 0 6 0 】

2 0) 脂肪アルコールおよび脂肪酸

脂肪酸は種々の動物のおよび植物の脂または油、例えばオリーブ油を加水分解し、次いで液体酸の分離により得ることができる。脂肪酸 / アルコール構成成分は例えばC₆ - C₂₀の鎖長を有する飽和およびモノ - またはジ - 不飽和脂肪酸 / アルコール両方を含むことができる。例えばオレイン酸、オレイルアルコール、リノール酸、カプリン酸、カプリル酸、カプロン酸、テトラデカノール、ドデカノールまたはデカノールが特に適当である。オレイルアルコールは例えばHenkel KGaAから商標H D - E u t a n o l (商 標 登 録) V の下に販売されている。オレイルアルコールは下記のさらなる特徴データ：酸価最大0 . 1、ヒドロキシ価約210、ヨウ素価約95、鹸化価最大1、D . ^{2 0} 約0 , 8 4 9、n _D ^{2 0} ¹ , 4 6 2、分子量268、粘度 (2 0 °) 約35 m P a s を示す (製造業者情報)。オレイン酸は下記のさらなる特徴データ：分子量282 , 4 7、D . ^{2 0} ⁰ , 8 9 5、n _D ^{2 0} ¹ , 4 5 8 2 3、酸価195 - 202、ヨウ素価85 - 95、粘度 (2 5 °) 2 6 m P a s を示す (H. Fiedler, loc. cit., volume 2, page 1112; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2nd Edition, Editors A. Wade and P. J. Weller (1994), Joint publication of American Pharmaceutical Assoc., Washington, USA およびThe Pharmaceutical Press, London, England, page 325)。

40

【 0 0 6 1 】

50

2 1) トコフェロールおよびその誘導体 (例えば酢酸エステル)

これらは Coviox T - 70、Copherol 1250、Copherol F - 1300、Covitol 1360 および Covitol 1100 を含む。

【 0 0 6 2 】

2 2) 薬学的に許容される油

あるいは親油性成分は好ましくは不飽和成分を有する例えば薬学的に許容される油、例えば植物油を含む。

【 0 0 6 3 】

2 3) アルキレンポリオールエーテルまたはエステル

これらは C_{3-5} アルキレントリオール、特にグリセロール、エーテルまたはエステルを含む。適当な C_{3-5} アルキレントリオールエーテルまたはエステルは混合エーテルまたはエステル、すなわち他のエーテルまたはエステル成分を含む成分、例えば他のモノ - 、ジ - またはポリ - オールとの C_{3-5} アルキレントリオールエステルのトランスエステル化生成物を含む。特に適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは混合 C_{3-5} アルキレントリオール / ポリ - (C_{2-4} アルキレン) グリコール脂肪酸エステル、とりわけ混合グリセロール / ポリエチレン - またはポリプロピレングリコール脂肪酸エステルである。

【 0 0 6 4 】

とりわけ適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルはポリ - (C_{2-4} アルキレン) グリコール、例えばポリエチレングリコール、および所望によりグリセロールとのグリセリド、例えばトリグリセリドのトランスエステル化により得られる生成物を含む。このようなトランスエステル化生成物は一般的にポリ - (C_{2-4} アルキレン) グリコール、例えばポリエチレングリコール、および所望によりグリセロール存在下、グリセリド、例えばトリグリセリドのアルコール分解により得られる (すなわちポリ - アルキレングリコール分解 / グリセロール分解を介してすなわちグリセリドからポリ - アルキレングリコール / グリセロール成分へのトランスエステル化を達成するため) 。

【 0 0 6 5 】

一般に、このような反応は高温で不活性雰囲気下、持続的攪拌で指示された成分 (グリセリド、ポリアルキレングリコールおよび所望によりグリセロール) を反応させることにより達成される。

【 0 0 6 6 】

好ましいグリセリドは天然油および水素化油、特に植物油を含む脂肪酸トリグリセリド、例えば (C_{10-22} 脂肪酸) トリグリセリドである。適当な植物油は例えば、オリーブ油、アーモンド油、ピーナッツ油、ココナツ油、ヤシ油、大豆油および小麦胚種油、ならびに特に (C_{12-18} 脂肪酸) エステル残基が豊富である天然油または水素化油を含む。好ましいポリアルキレングリコール物質はポリエチレングリコール、特に分子量約 500 から約 4,000、例えば約 1,000 から約 2,000 を有するポリエチレングリコールである。

【 0 0 6 7 】

適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、可変相対量の C_{3-5} アルキレントリオールエステル、例えばモノ - 、ジ - およびトリ - エステル、ならびにポリ (C_{2-4} アルキレン) グリコールモノ - およびジ - エステルとわずかな量の遊離 C_{3-5} アルキレントリオールおよび遊離ポリ - (C_{2-5} アルキレン) グリコールと一緒の混合物を含む。上記に説明するとおり、好ましいアルキレントリオール部分はグリセリドであり ; 好ましいポリアルキレングリコール部分は特に分子量約 500 から約 4,000 を有するポリエチレングリコールを含み ; そして好ましい脂肪酸部分は C_{10-22} 脂肪酸エステル残基、特に飽和 C_{10-22} 脂肪酸エステル残基であり得る。

【 0 0 6 8 】

特に適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、天然または水素化植物油とポリエチレングリコールおよび所望によりグリセロールのトランスエステル化生成物 ;

10

20

30

40

50

またはグリセリルモノ -、ジ - およびトリ - $C_{10} - C_{22}$ 脂肪酸エステルならびにポリエチレングリコールモノ - およびジ - $C_{10} - C_{22}$ 脂肪酸エステル（所望により例えばわずかな量の遊離グリセロールおよび遊離ポリエチレングリコールを一緒）を含むまたはからなる組成物を含む。

【0069】

上記定義に関して好ましい植物油、ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコール部分および脂肪酸部分は上記に説明するとおりである。

【0070】

本発明を使用するための上記のとおりの特に適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、例えばGattefosseから商標名Gelucire（商標登録）の下に販売されているもの、特に下記生成物を含む：

a) Gelucire（商標登録）33/01、これはm.p. = 約33 - 37、鹸化価約230 - 255を有する；

b) Gelucire（商標登録）39/01、これはm.p. = 約37.5 - 41.5、鹸化価 = 約225 - 245を有する；

c) Gelucire（商標登録）43/01、これはm.p. = 約42 - 46、鹸化価 = 約220 - 240を有する；

【0071】

上記生成物（a）から（c）すべては酸価最大3を有する。本発明の組成物はこのようなエーテルまたはエステルの混合物を含み得る。

【0072】

24) 炭化水素

これらは例えばNikko Chemicals Co., Ltdから販売されている例えばスクアレンを含む。

【0073】

25) エチレングリコールエステル

これらは例えばGattefosseから販売されているMonthyle（商標登録）（エチレングリコールモノステアリン酸エステル）を含む。

【0074】

26) ペンタエリスリトール脂肪酸およびポリアルキレングリコールエーテル

これらは例えばペンタエリスライト - ジオレイン酸エステル、 - ジステアリン酸エステル、 - モノラウリン酸エステル、 - ポリグリコールエーテルおよび - モノステアリン酸エステルならびにペンタエリスライト - 脂肪酸エステルを含む（Fiedler, loc. cit., 2, p. 1158-1160、出典明示により本明細書に包含させる）。

【0075】

これらのいくつか、例えば（1 - 3、5 - 6、8 - 9、12 - 13、19）は界面活性剤様作用を示し、共界面活性剤とも称され得る。

【0076】

親油性成分は好ましくは本発明の組成物の5から85重量%、例えば10から85重量%；好ましくは15から60重量%、より好ましくは約15から約40重量%を含む。

【0077】

担体媒体が親油性成分および界面活性剤に加えて親水性成分を含むとき、親油性成分（複数を含む）、親水性成分（複数を含む）および界面活性剤（複数を含む）の相対比率は、標準三方向プロットグラフ上の“マイクロエマルジョン”領域内にある。

【0078】

本発明の組成物は親水性成分または親水性相を含む。

【0079】

適当な親水性化合物は下記を含む：

【0080】

1) ポリエチレングリコールグリセリル $C_6 - C_{10}$ 脂肪酸エステル

10

20

30

40

50

該脂肪酸エステルはモノおよび/またはジおよび/またはトリ脂肪酸エステルを含み得る。所望により例えばC₈ - C₁₀の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸両方を含む。該ポリエチレングリコールは例えば5から10 [CH₂ - CH₂ - O]単位、例えば7単位を有し得る。特に適当な脂肪酸エステルはポリエチレングリコール(7)グリセリルモノココエートであり、これは例えばHenkel KGaAから商標名C e t i o l (商標登録) H Eの下に例えば販売されている。C e t i o l (商標登録) H EはD . (2 0 °) 1 , 0 5、酸価5未満、鹼化価約95、ヒドロキシル価約180およびヨウ素価5未満を有する(H. Fiedler, loc. cit., vol 1, page 337)かまたはL i p e s t r o l E - 8 1 0である。

【0081】

10

2) N - アルキルピロリドン

例えばN - メチル - 2 - ピロリドン、例えばInternational Specialty Products(ISP)から商標名P h a r m a s o l v e ^{T M}の下に例えば販売されているものが特に適当である。N - メチルピロリドンは下記のさらなる特徴データ:分子量99, 1、D . ²⁵ 1, 027 - 1, 028、純度(GCの領域%) (メチル異性体を含む)最低99.85%を示す(H. Fiedler, loc. cit., vol 2, page 1004、製造業者情報)。

【0082】

3) ベンジルアルコール

これは例えばMerckから販売されているものか、または炭酸カリウムもしくは炭酸ナトリウムと塩化ベンジルの蒸留により得ることができる。ベンジルアルコールは下記のさらなる特徴データ:分子量108, 14、D . 1, 043 - 1, 049、n_D 1, 538 - 1, 541を示す(H. Fiedler, loc. cit., vol 1, page 238; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit., page 35)。

20

【0083】

4) トリエチルクエン酸エステル

クエン酸とエタノールのエステル化により得られる。トリエチルクエン酸エステルは例えばMorflex Incから商標名C i t r o f l e x (商標登録) 2または医薬品グレードの名T E C - P G / Nの下に例えば販売されている。トリエチルクエン酸エステルが特に適当であり、これは分子量276, 3、比重1, 135 - 1, 139、屈折率1, 439 - 1, 441、粘度(25°)35, 2 m P a s、アッセイ(無水ベース)99, 0 - 100, 5%、含水率最大0, 25%を有する(Fiedler, H. P., loc. cit., , vol 1, page 371; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", loc. cit., page 540)。

30

【0084】

5) ポリエチレングリコール400 (P E G 4 0 0)

【0085】

他の適当な親水性化合物はトランスクトール(t r a n s c u t o l) (C₂H₅ - [O - (CH₂)₂]₂ - OH)、グリコフロール(テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテルとしても既知)、1, 2 - プロピレングリコール、ジメチルイソソルビド(A r l a s o l v e)、ポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、酢酸エチル、および乳酸エチルを含む。

40

【0086】

親水性成分は本発明の組成物の5から60重量%、例えば10から50重量%;好ましくは10から40重量%、より好ましくは約10から約30重量%を含み得る。

【0087】

親水性成分は2種またはそれ以上の親水性成分の混合物を含み得る。主な親水性成分の親水性成分に対する比は一般的に約0.5:1から約2:1である。

【0088】

本発明の組成物は、熱力学的安定性を提供するために界面張力を減少させるため、好ましくは1種またはそれ以上の界面活性剤を含む。

【0089】

50

界面活性剤はその製造に関連する副生物または非反応出発物質を含む複合混合物であり得、例えばポリオキシエチル化により製造される界面活性剤は他の副生物、例えばポリエチレングリコールを含み得る。該または各界面活性剤は好ましくは親水性 - 親油性バランス (HLB) 値 8 から 17、とりわけ 10 から 17 を有する。HLB 値は好ましくは平均 HLB 値である。

【0090】

適当な界面活性剤は下記を含む：

【0091】

1) 天然または水素化ヒマシ油とエチレンオキシドの反応生成物

該天然または該水素化ヒマシ油は約 1 : 35 から約 1 : 60 のモル比のエチレンオキシドと反応でき、所望により生成物からポリエチレン - グリコール成分の除去ができる。種々のこのような界面活性剤は販売されている。特に適当な界面活性剤は商標名 Cremophor (商標登録) の下に販売されているポリエチレングリコール - 水素化ヒマシ油を含み；Cremophor (商標登録) RH 40 は鹼化価約 50 から 60、酸価約 1 未満、含水率 (Fischer) 約 2% 未満、 n_D^{60} 約 1.453 - 1.457 および HLB 約 14 - 16 を有し；そして Cremophor (商標登録) RH 60 は鹼化価約 40 - 50、酸価約 1 未満、ヨウ素価約 1 未満、含水率 (Fischer) 約 4.5 - 5.5%、 n_D^{60} 約 1.453 - 1.457 および HLB 約 15 から 17 を有する。

10

【0092】

このクラスのとりわけ好ましい生成物は Cremophor (商標登録) RH 40 である。このクラスの他の有用な生成物は商標名 Nikkol (商標登録) (例えば Nikkol (商標登録) HCO - 40 および HCO - 60)、Mapeg (商標登録) (例えば Mapeg (商標登録) CO - 40h)、Incrocas (商標登録) (例えば Incrocas (商標登録) 40)、Tagat (商標登録) (例えばポリオキシエチレン - グリセロール - 脂肪酸エステル例えば Tagat (商標登録) RH 40) および Simulsol OL - 50 (PEG - 40 ヒマシ油は鹼化価約 55 から 65、酸価最大 2、ヨウ素価 25 から 35、含水率最大 8% および HLB 約 13 を有し、Seppic から入手できる) の下に入手できる。これらの界面活性剤はさらに Fiedler loc. cit に記載されている。

20

【0093】

このクラスの他の適当な界面活性剤は例えば商標名 Cremophor (商標登録) EL の下に入手できるポリエチレングリコールヒマシ油を含み、これは分子量 (スチーム浸透圧法による) 約 1630、鹼化価約 65 から 70、酸価約 2、ヨウ素価約 28 から 32 および n_D^{25} 約 1.471 を有する。

30

【0094】

2) ポリオキシエチレン - ソルビタン - 脂肪酸エステル

これらは既知であり Uniqema から下記の生成物を含む商標名 Tween (商標登録) の下に販売されている型のモノおよびトリ - ラウリルエステル、パルミチルエステル、ステアリルエステルおよびオレイルエステルを含む (Fiedler, loc. cit. p.1615 ff) :

Tween (商標登録) 20 [ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル]、

40

Tween (商標登録) 21 [ポリオキシエチレン (4) ソルビタンモノラウリン酸エステル]、

Tween (商標登録) 40 [ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミチン酸]、

Tween (商標登録) 60 [ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアリン酸エステル]、

Tween (商標登録) 65 [ポリオキシエチレン (20) ソルビタントリステアリン酸エステル]、

Tween (商標登録) 80 [ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレイン酸エ

50

ステル]、

Tween (商標登録) 81 [ポリオキシエチレン(5)ソルビタンモノオレイン酸エステル]および

Tween (商標登録) 85 [ポリオキシエチレン(20)ソルビタントリオレイン酸]

。

このクラスのとりのわけ好ましい生成物はTween (商標登録) 20およびTween (商標登録) 80である。

【0095】

3) ポリオキシエチレン脂肪酸エステル

これらは既知でありUniqemaから商標名Myrj (商標登録)の下に販売されている型のポリオキシエチレンステアリン酸エステルを含む(Fiedler, loc. cit., 2, p. 1042)。このクラスのとりのわけ好ましい生成物はMyrj (商標登録) 52であり、 D^{25} 約1.1、融点約40から44、HLB値約16.9、酸価約0から1および鹸化価約25から35を有する。

【0096】

4) ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン共ポリマーおよびブロック共ポリマーまたはポロキサマー

これらは既知であり商標名Pluronic (商標登録)およびEmkalyx (商標登録)の下に販売されている型を含む(Fiedler, loc. cit., 2, p. 1203)。このクラスのとりのわけ好ましい生成物はBASFからのPluronic (商標登録) F68 (ポロキサマー188)であり、融点約52および分子量約6800から8975を有する。このクラスのさらに好ましい生成物はUniqemaからのSynperonic (商標登録) PEL44 (ポロキサマー124)である。

【0097】

5) 飽和C₁₀からC₂₂のポリオキシエチレンモノエステル

これらは例えばヒドロキシ脂肪酸で置換されたC₁₈を含む；例えば約600 - 900例えば660ダルトンMWの例えばPEGの例えば12ヒドロキシステアリン酸PEGエステル、例えばBASF, Ludwigshafen, GermanyからのSolutol (商標登録) HS15を含む。BASF技術説明書MEF 151E (1986)にしたがって、約70重量%のポリエトキシ化12 - ヒドロキシステアリン酸エステルおよび約30重量%の非エステル化ポリエチレングリコール成分を含む。Solutol HS 15は水素化値90から110、鹸化価53から63、酸価最大1、および含水率最大0.5重量%を有する。

【0098】

6) ポリオキシエチレンアルキルエーテル

これらはC₁₂からC₁₈アルコールのポリオキシエチレングリコールエーテル、例えば既知であり例えばUniqemaから商標Brj (商標登録)の下に販売されているポリオキシル2 -、10 - もしくは20 - セチルエーテルまたはポリオキシル23 - ラウリルエーテル、またはポリオキシル20 - オレイルエーテル、またはポリオキシル2 -、10 -、20 - もしくは100 - ステアリルエーテルを含む。このクラスのとりのわけ好ましい生成物は例えばBrj (商標登録) 35 (ポリオキシル23ラウリルエーテル)またはBrj (商標登録) 98 (ポリオキシル20オレイルエーテル)である(Fiedler, loc. cit., 1, pp. 259; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit., page 367)。同様に適当な生成物はポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン - アルキルエーテル、例えばC₁₂からC₁₈アルコールのポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン - エーテル、例えば既知であり例えばNikko Chemicals Co., Ltd.から商標Nikkol PBC (商標登録) 34の下に販売されているポリオキシエチレン - 20 - ポリオキシプロピレン - 4 - セチルエーテルを含む(Fiedler, loc. cit., vol. 2, pp. 1239)。ポリオキシプロピレン脂肪酸エーテル、例えばAcconon (商標登録) Eも適当である。

【0099】

10

20

30

40

50

7) アルキル硫酸ナトリウムおよびアルキルスルホン酸ナトリウムならびにアルキルアリールスルホン酸ナトリウム

これらはドデシル硫酸ナトリウムとしても既知であり例えばHenkel KGaAから商標名Texapon K12 (商標登録)の下に販売されているラウリル硫酸ナトリウムを含む。

【0100】

8) 水溶性ポリエチレングリコールコハク酸トコフェロールエステル(TPGS)

これらは例えばEastman Fine Chemicals Kingsport, Texas, USAから入手できる重合数約1000を有するものを含む。

【0101】

9) ポリグリセロール脂肪酸エステル

これらは例えば10から20、例えば10グリセロール単位を有するものを含む。該脂肪酸の構成成分は $C_8 - C_{18}$ の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸の両方を含み得る。例えば既知であり例えばNikko Chemicals C., Ltdから商標Decaglyn (商標登録) 1-LまたはDecaglyn (商標登録) 1-MもしくはDecaglyn 1-O、各々の下に販売されているデカグリセリルモノラウリン酸エステルまたはデカグリセリルモノミリスチン酸エステルが特に適当である(Fiedler, loc. cit., vol. 2, pp. 1228)。

【0102】

10) アルキレンポリオールエーテルまたはエステル

これらは $C_3 - 5$ アルキレントリオール、特にグリセロール、エーテルまたはエステルを含む。適当な $C_3 - 5$ アルキレントリオールエーテルまたはエステルは混合エーテルまたはエステル、すなわち他のエーテルまたはエステル成分を含む成分、例えば他のモノ-、ジ-またはポリ-オールとの $C_3 - 5$ アルキレントリオールエステルのトランスエステル化生成物を含む。特に適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは混合 $C_3 - 5$ アルキレントリオール/ポリ-($C_2 - 4$ アルキレン)グリコール脂肪酸エステル、とりわけ混合グリセロール/ポリエチレン-またはポリプロピレングリコール脂肪酸エステルである。

【0103】

とりわけ適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルはポリ-($C_2 - 4$ アルキレン)グリコール、例えばポリ-エチレングリコールおよび、所望によりグリセロールとグリセリド、例えばトリグリセリドとのトランスエステル化により得られる生成物を含む。

【0104】

このようなトランスエステル化生成物は一般的にポリ-($C_2 - 4$ アルキレン)グリコール、例えばポリエチレングリコールおよび、所望によりグリセロールの存在下、グリセリド、例えばトリグリセリドのアルコール分解により得られる(すなわちポリ-アルキレングリコール分解/グリセロール分解を介して、すなわちグリセリドからポリ-アルキレングリコール/グリセロール成分へのトランスエステル化を達成するため)。一般にこのような反応は高温で不活性雰囲気下、持続的攪拌で指示された成分を反応することにより達成される(グリセリド、ポリアルキレングリコールおよび所望によりグリセロール)。

【0105】

好ましいグリセリドは天然油および水素化油、特に植物油を含む脂肪酸トリグリセリド、例えば($C_{10} - 22$ 脂肪酸)トリグリセリドである。適当な植物油は例えば、オリーブ油、アーモンド油、ピーナッツ油、ココナツ油、ヤシ油、大豆油および小麦胚種油、ならびに特に($C_{12} - 18$ 脂肪酸)エステル残基が豊富である天然油または水素化油を含む。

【0106】

好ましいポリアルキレングリコール物質はポリエチレングリコール、特に分子量約50

10

20

30

40

50

0 から約 4, 000、例えば約 1, 000 から約 2, 000 を有するポリエチレングリコールである。

【0107】

適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、可変相対量の C_{3-5} アルキレントリオールエステル、例えばモノ -、ジ - およびトリ - エステル、ならびにポリ (C_{2-4} アルキレン) グリコールモノ - およびジ - エステルとわずかな量の遊離 C_{3-5} アルキレントリオールおよび遊離ポリ - (C_{2-5} アルキレン) グリコールとの一緒の混合物を含む。上記に説明するとおり、好ましいアルキレントリオール部分はグリセリルであり；好ましいポリアルキレングリコール部分は特に分子量約 500 から約 4, 000 を有するポリエチレングリコールを含み；そして好ましい脂肪酸部分は C_{10-22} 脂肪酸エステル残基、特に飽和 C_{10-22} 脂肪酸エステル残基であり得る。

10

【0108】

特に適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、天然または水素化植物油ならびにポリエチレングリコールおよび所望によりグリセロールのトランスエステル化生成物；またはグリセリルモノ -、ジ - およびトリ - C_{10-22} 脂肪酸エステルならびにポリエチレングリコールモノ - およびジ - C_{10-22} 脂肪酸エステル（所望により例えばわずかな量の遊離グリセロールおよび遊離ポリエチレングリコールを一緒）を含むまたはからなる組成物を含む。

【0109】

上記定義に関して好ましい植物油、ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコール部分および脂肪酸部分は上記に説明するとおりである。

20

【0110】

本発明を使用するための上記のとおりの特に適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、例えば Gattefosse から商標名 Gelucire (商標登録) の下に販売されているもの、特に下記生成物を含む：

- a) Gelucire (商標登録) 44 / 14、これは m.p. = 約 42.5 - 47.5、鹼化価約 79 - 93 を有する；
- b) Gelucire (商標登録) 50 / 13、これは m.p. = 約 46 - 51、鹼化価 = 約 67 - 81 を有する。

【0111】

上記生成物 (a) から (b) すべては酸価最大 2 を有する。

30

【0112】

ヨウ素価最大 2 を有するアルキレンポリオールエーテルまたはエステルが一般的に好ましい。本発明の組成物はこのようなエーテルまたはエステルの混合物を含み得る。

【0113】

Gelucire (商標登録) 生成物は両親媒性特性を有する不活性半固体ろう物質である。それはその融点およびその HLB 値により特徴づけられる。多数の Gelucire (商標登録) グレードはポリエチレングリコールで天然水素化植物油のポリグリコール分解により得られる飽和ポリグリコール化グリセリドである。それらはモノ、ジ、およびトリグリセリドならびにポリエチレングリコールのモノ - およびジ - 脂肪酸エステルの混合物からなる。名目上の融点 44 および HLB 14 を有する Gelucire (商標登録) 44 / 14 が特に適当である。それは水素化パーム核油および / または水素化パーム油とポリエチレングリコール 1500 を反応させることにより得られる。それは約 20% のモノ、ジ、およびトリグリセリド、72% のポリエチレングリコール 1500 のモノ - およびジ - 脂肪酸エステルならびに 8% の遊離ポリエチレングリコール 1500 からなる。Gelucire (商標登録) 44 / 14 に対する該脂肪酸分布は下記のとおりである：
 4 - 10 の C_8 、3 - 9 の C_{10} 、40 - 50 の C_{12} 、14 - 24 の C_{14} 、4 - 14 の C_{16} 、5 - 15 の C_{18} 。Gelucire (商標登録) 44 / 14 は下記の特徴データ：酸価最大 2、ヨウ素価最大 2、鹼化価 79 - 93、ヒドロキシル価 36 - 56、過酸化物価最大 6、アルカリ不純物最大 80、含水率最大 0.50、遊離グリセ

40

50

ロール含有率最大3、モノグリセリド含有率3.0 - 8.0を示す(H. Fiedler, loc. cit., vol 1, page 676; 製造業者情報)。

【0114】

11) ポリエチレングリコールグリセリル脂肪酸エステル

該脂肪酸エステルはモノおよび/またはジおよび/またはトリ脂肪酸エステルを含み得る。該脂肪酸の構成成分は例えば $C_{12} - C_{18}$ の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸の両方を含み得る。該ポリエチレングリコールは例えば10から40 [$CH_2 - CH_2 - O$]単位、例えば15から30単位を有し得る。ポリエチレングリコール(15)グリセリルモノステアリン酸エステルが特に適当であり、それは例えばNikko Chemicals Co., Ltd.から商標名TGM S (商標登録) - 15の下に例えば販売されている。他の適当なグリセリル脂肪酸エステルはポリエチレングリコール(30)モノオレイン酸グリセリルを含み、それは例えばGoldschmidtから商標名T a g a t (商標登録) O (H. Fiedler, loc. cit., vol. 2, p. 1502-1503)、および例えばすべてGoldschmidtから商標名T a g a t O 2 (ポリエチレングリコール(20)グリセロールモノオレイン酸エステル)ならびにT a g a t L (ポリエチレングリコール(30)グリセロールモノラウリン酸エステル)およびT a g a t L 2 (ポリエチレングリコール(20)グリセロールモノラウリン酸エステル)の下に例えば販売されている(H. Fiedler, loc. cit., vol. 2, p. 1502-1503)。さらに適当なポリエチレングリコールグリセリル脂肪酸エステルはT a g a t T Oである。

10

【0115】

12) ステロールおよびその誘導体

これらはコレステロールおよびその誘導体、特にフィトステロール、例えばシトステロール、カンペステロールまたはスチグマステロールを含む生成物、およびそれらのエチレンオキシド付加物、例えば大豆ステロールおよびその誘導体、例えばポリエチレングリコールステロール、例えばポリエチレングリコールフィトステロールまたはポリエチレングリコール大豆ステロールを含む。該ポリエチレングリコールは例えば10から40 [$CH_2 - CH_2 - O$]単位、例えば25または30単位を有し得る。ポリエチレングリコール(30)フィトステロールが特に適当であり、それは例えばNikko Chemicals Co., Ltd.から商標名N i k k o l B P S (商標登録) - 30の下に例えば販売されている。ポリエチレングリコール(25)大豆ステロールがさらに適当であり、それは例えばHenkelから商標名G e n e r o l (商標登録) 1 2 2 E 2 5の下に例えば販売されている(H. Fiedler, loc. cit., vol. 1, p. 680)。

20

30

【0116】

13) トランスエステル化、ポリオキシエチル化カプリル酸 - カプリン酸グリセリド

これらは例えばGattefosseから商標名L a b r a s o l (商標登録)の下に販売されているものを含む。L a b r a s o l (商標登録)は酸価最大1、鹼化価90 - 110、およびヨウ素価最大1を有する(H. Fiedler, loc. cit., vol 2, page 880)。

【0117】

14) 糖脂肪酸エステル

これらは $C_{12} - C_{18}$ 脂肪酸のもの、例えばモノラウリン酸スクロースエステル、例えばR y o t o L - 1 6 9 5 (商標登録)を含み、それは例えば三菱化成フーズ株式会社、東京、日本から販売されている。

40

【0118】

15) PEGステロールエステル

これらは例えば5から35 [$CH_2 - CH_2 - O$]単位、例えば20または30単位を有し得るもの、例えばS o l u l a n (商標登録) C 2 4を含み、それは例えばA m e r c h o lから販売されている。

【0119】

16) ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム

これは例えばAmerican Cyanamid Co.から商標A e r o s o l O T (商標登録)の下

50

に販売されているものか(Fiedler, loc. cit., 1, p. 118)、またはジ - [2 - エチルヘキシル] - コハク酸エステルである(Fiedler, loc. cit., volume 1, p. 487)。

【 0 1 2 0 】

1 7) リン脂質

これらは特にレシチンを含む(Fiedler, loc. cit., volume 2, p. 910, 1184)。適当なレシチンは特に大豆レシチンを含む。

【 0 1 2 1 】

1 8) 脂肪酸塩、脂肪酸硫酸塩および脂肪酸スルホン酸塩

これらは例えば $C_6 - C_{18}$ 脂肪酸塩、 - 脂肪酸硫酸塩およびスルホン酸塩として既知であり、例えばFlukaから販売されている。

【 0 1 2 2 】

1 9) アシル化アミノ酸の塩

これらは $C_6 - C_{18}$ アシル化アミノ酸塩、例えばラウロイルサルコシナトリウムを含み、それは例えばFlukaから販売されている。

【 0 1 2 3 】

2 0) 長鎖アルキルの媒体、例えば $C_6 - C_{18}$ アンモニウム塩

これらは $C_6 - C_{18}$ アシル化アミノ酸、例えばセチルトリメチル臭化アンモニウムを含み、これは例えばE. Merck AGから販売されている。

【 0 1 2 4 】

界面活性剤は本発明の組成物の 5 から 9 0 重量% ; 好ましくは 1 0 から 8 5 重量%、より好ましくは 1 5 から 6 0 重量%を含む。

【 0 1 2 5 】

本発明の組成物は、界面張力を減少するため共溶媒を含んでよく、それにより熱力学的安定性を提供する。適当な共溶媒は低級アルコール、例えばエタノールを含む。組成物におけるエタノールの使用は必須ではないが、カンプトテシン誘導体の溶解度を増加させるための特別な利点を見いだした。これは保存特性を改善するため、特に活性剤沈殿、次いでカプセル化製造の危険性を減少させる。したがって、保存期間安定性をエタノールまたは組成物のさらなる要素としていくつかの他のこのような共成分を使用することにより延長し得る。該エタノールは組成物の 0 から 6 0 重量% ; 好ましくは 5 から約 3 0 重量%、より好ましくは約 5 から 2 0 重量%を含み得る。

【 0 1 2 6 】

本発明の組成物のある態様は添加剤、例えば酸化防止剤、抗菌剤、酵素阻害剤、安定剤、防腐剤、香味剤、甘味剤および他の成分、例えばFiedler, H. P., loc. citに記載のものを含む。

【 0 1 2 7 】

好ましい酸化防止剤はパルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール (B H A)、ブチルヒドロキシトルエン (B H T) およびクエン酸を含む。酸化防止剤のパルミチン酸アスコルビルがとりわけ好ましい。

【 0 1 2 8 】

これらの添加剤または成分は組成物の総重量の約 0 . 0 5 から 5 重量%を含み得る。酸化防止剤、抗菌剤、酵素阻害剤、安定剤または防腐剤は、一般的に組成物の総重量に基づいて約 0 . 0 5 から 1 重量%までを提供する。甘味剤または香味剤は、一般的に組成物の総重量に基づいて約 2 . 5 または 5 重量%までを提供する。

【 0 1 2 9 】

他の局面において、本発明は活性剤としてカンプトテシン誘導体を含む自発的に分散可能である医薬組成物の製造法であって、該活性剤ならびに (1) 親油性成分、 (2) 界面活性剤、および (3) 親水性成分を含む担体媒体を緊密な混合物にすることを含む方法を提供する。

【 0 1 3 0 】

担体媒体は担体媒体と活性剤を緊密な混合物にする前に独立して製造できる。また 2 種

10

20

30

40

50

またはそれ以上の担体媒体の成分を活性剤と一緒に混合できる。

【0131】

自発的に分散可能である医薬組成物は好ましくは上記定義のマイクロエマルジョン前濃縮物である。

【0132】

自発的に分散可能である医薬組成物は水性媒体、例えば水で1：1から1：300、例えば1：1から1：70、とりわけ1：10から1：70、さらにとりわけ例えば1：10の希釈または経口適用後胃液中で希釈されるとき、好ましくは自然にまたは実質的に自然にo/w（水中油）エマルジョン、例えばマイクロエマルジョンを形成する。

【0133】

他の局面において、本発明は活性剤としてカンプトテシン誘導體を含むマイクロエマルジョンの製造法であって：

(i) 自発的に分散可能である医薬組成物を形成するために、該活性剤ならびに(1)親油性成分、(2)界面活性剤、および(3)親水性成分を含む担体媒体を緊密な混合物にし；そして

(ii) マイクロエマルジョンを形成するために、水性媒体中に自発的に分散可能である医薬組成物を希釈することを含む方法を提供する。

【0134】

上記のとおり、該活性剤は例えば約0.05重量%から、本発明の組成物で約20重量%までの量で存在し得る。該活性剤は好ましくは組成物の約0.5から約15重量%の量、より好ましくは約1.0から約5重量%の量で存在する。

【0135】

該親油性成分は好ましくは本発明の組成物の約5から約85重量%、例えば約10から約85%；好ましくは約15から約60重量%を含む。

【0136】

該親水性成分は本発明の組成物の約5から約60重量%、例えば約5から約50%；好ましくは約5から約40重量%、より好ましくは約5から約30重量%を含み得る。それは2種またはそれ以上の親水性成分の混合物を含み得る。

【0137】

該界面活性剤は本発明の組成物の約5から約90重量%；好ましくは約15から約85重量%、より好ましくは約20から約60重量%を含み得る。

【0138】

該共溶媒は本発明の組成物の約0から約90重量%、好ましくは約0から約30重量%、より好ましくは約0から約20重量%、例えば約15または20重量%を含み得る。

【0139】

活性剤（複数を含む）、親油性成分（複数を含む）、界面活性剤（複数を含む）、親水性成分（複数を含む）および共溶媒（存在するとき）の相対比率は、好ましくは標準三方向プロットグラフ上の“マイクロエマルジョン”領域内にある。組成物はしたがって水性媒体に加えることで、例えば平均粒径<200nmを有するマイクロエマルジョンを提供することができる高い安定性であり得る。

本発明の組成物がマイクロエマルジョン前濃縮物であるとき、水または水性溶媒媒体と組み合わせて、エマルジョン、例えばマイクロエマルジョンを得ることができる。該エマルジョンまたはマイクロエマルジョンは例えば飲用溶液形で、経腸的、例えば経口的に投与され得る。

【0140】

本発明の組成物がマイクロエマルジョン前濃縮物であるとき、マイクロエマルジョン前濃縮物の単位用量は好ましくは経口的に投与できるカプセル殻を満たすように使用される。該カプセル殻は例えばゼラチン製の軟または硬カプセル殻であり得る。各単位用量は適当には0.1から100mgの活性剤、例えば0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2mg、10mg、15mg、25mgまたは50mg、好ましくは0.1から

10

20

30

40

50

1 mg の活性剤を含み得る。このような単位用量形は治療の特定の目的、治療の段階などに依存して1日に1から5回の投与が適当である。しかし所望により、組成物は飲用溶液形であり得、水または他の任意の水性系、例えば果汁、ミルクなどを含み得、例えば約1:10から約1:100での希釈により飲用に適した例えばコロイド系を提供する。

【0141】

本発明の組成物、例えば下記実施例のものは、標準安定試験により示されるとおりの良い安定特性、例えば1、2または3年およびそれ以上に至るまでの保存期間安定性を有することを示し得る。本発明の組成物の1つのグループは水に加えることで、平均粒径 $< 200 \text{ nm}$ ($2, 000$)、例えば $< 150 \text{ nm}$ ($1, 500$)、例えば $< 100 \text{ nm}$ ($1, 000$)を有する水性マイクロエマルジョンを提供することができる高い安定性の組成物であり得る。

10

【0142】

本発明の組成物は経口投与するとき、とりわけ有利な特性；例えば標準バイオアベイラビリティ試験において得られる一貫性および高レベルのバイオアベイラビリティを示す。

【0143】

薬物動態パラメータ、例えば血中濃度で測定された例えば薬剤吸収はまた、驚くべきことにより予測可能になり、そして不安定な吸収の投与問題が除去されまたは減少され得る。加えて、該医薬組成物は生物界面活性剤または界面活性剤 (*tenside*)、例えば消化管に存在する胆汁塩で有効である。すなわち、本発明の医薬組成物は、このような天然界面活性剤を含む水性系において完全分散性であり、したがって *in situ* で安定であるエマルジョンもしくはマイクロエマルジョン系および/または微粒子系を提供することができる。経口投与における該医薬組成物の機能は特定の時間で任意の個体に対して、胆汁塩の相対的存在または不存在に対して実質的に独立しおよび/または損なわれない状態を維持する。本発明の組成物はまた患者間および患者内の用量反応の変動を減少させ得る。

20

【0144】

本発明の組成物の有用性は、例えば治療に有効な活性剤の血中濃度を得る用量で活性剤の既知の適応における標準臨床試験において観察され得る。本発明の組成物のいずれかのバイオアベイラビリティの増加は標準動物試験または臨床試験において観察され得る。

【0145】

本発明の組成物における活性剤の用量は活性剤を含む既知の組成物において使用される同量の用量または半分の用量である。本発明の組成物は約 0.1 mg から約 40 mg / 日の活性剤、好ましくは約 0.1 mg から約 20 mg / 日の活性剤、例えばもっとも好ましくは約 0.1 から約 1 mg / 日の活性剤の濃度で活性を示す。

30

【0146】

増殖性疾患または持続的血管形成に関連するまたは持続的血管形成により引き起こされる疾患を処置するための活性剤に対する通常用量は 0.1 から 1 mg / 日である。増殖性疾患は主に腫瘍疾患（または癌）（および/またはなんらかの転移）である。本発明の組成物は乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、小腸癌、大腸癌および直腸癌、神経膠腫を含む消化器癌、肉腫、例えば骨、軟骨、軟組織、筋肉、血管およびリンパ管を含む肉腫、卵巣癌、骨髄腫、女性の子宮頸癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、中皮腫、腎臓癌、尿管癌、膀胱癌および尿道癌、前立腺癌、皮膚癌および黒色腫である腫瘍を処置するために特に有用である。特に、本発明の組成物は (i) 乳房腫瘍；肺腫瘍、例えば、非小細胞肺腫瘍；消化器腫瘍、例えば、結腸直腸腫瘍；もしくは尿生殖器腫瘍、例えば、前立腺腫瘍；または (ii) 他の化学療法での処置に対して難治性の増殖性疾患；または (iii) 多剤耐性のために他の化学療法での処置に対して難治性の腫瘍を処置するために特に有用である。本発明の広い意味において、増殖性疾患はさらに過増殖性状態、例えば白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫を含み得る。

40

【0147】

したがって、他の局面において、本発明は、処置を必要とする対象に治療有効量の本発

50

明の医薬組成物を投与することを含む、カンプトテシン誘導体で処置できる障害を有する対象の処置法を提供する。

【0148】

本発明を下記実施例により説明する。

【実施例】

【0149】

下記実施例において、薬学的活性剤は7-t-ブトキシイミノメチルカンプトテシンとして上記の化合物Aである。本発明のマイクロエマルジョンは、飲用溶液として投与できるか、または軟（ゼラチンまたは非ゼラチン）カプセルおよび硬（ゼラチンまたは非ゼラチン）カプセルにカプセル化できる。

【0150】

実施例1

カプセル剤または経口液剤

該製剤は下記を含有する：

化合物A	1 mg	
Cremophor RH 40	447 mg	
コーン油グリセリド	358 mg	
プロピレングリコール1, 2	90 mg	
エタノール	99 mg	
パルミチン酸アスコルビル	5 mg。	20

【0151】

実施例2

カプセル剤または経口液剤

該製剤は下記を含有する：

化合物A	1 mg	
ビタミンE TPGS	340 mg	
プロピレングリコールモノカプリル酸エステル	161 mg	
PEG 400	343 mg	
エタノール	150 mg	
パルミチン酸アスコルビル	5 mg。	30

【0152】

実施例3

カプセル剤または経口液剤

該製剤は下記を含有する：

化合物A	1 mg	
ビタミンE TPGS	358 mg	
クエン酸トリエチル	268 mg	
PEG 400	268 mg	
エタノール	100 mg	
パルミチン酸アスコルビル	5 mg。	40

【0153】

実施例4

カプセル剤または経口液剤

該製剤は下記を含有する：

化合物A	1.5 mg	
ビタミンE TPGS	360 mg	
クエン酸トリエチル	270 mg	
ジメチルイソソルビット	270 mg	
エタノール	100 mg。	

【0154】

10

20

30

40

50

実施例 5カプセル剤または経口液剤

化合物 A	1 m g / g
ビタミン E T P G S	4 4 7 m g / g
C a p m u l M C M C 8	1 7 9 m g / g
P E G 4 0 0	2 6 8 m g / g
エタノール	9 9 m g / g
パルミチン酸アスコルビル	5 m g / g。
【 0 1 5 5 】	

実施例 6カプセル剤または経口液剤

化合物 A	1 m g / g
C r e m o p h o r R H 4 0	1 8 0 m g / g
クエン酸トリエチル	3 6 0 m g / g
酢酸エチル	3 6 0 m g / g
エタノール	1 0 0 m g / g。
【 0 1 5 6 】	

6つの実施例すべての組成物は担体成分を混合し、活性成分を攪拌しながらそれへ溶解させることにより製造される。上記実施例の製剤の混合物を硬ゼラチンカプセル中に入れ、Q u a l i - S e a l ^{T M} 密閉技術を使用し密閉し得る。

【 0 1 5 7 】

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/44 (2006.01) A 6 1 K 47/44
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100062144
弁理士 青山 稜

(72)発明者 イザベル・オットィンガー
ドイツ連邦共和国デー - 7 9 1 0 8 フライブルク、ヴァッカーシュトラッセ 1 1 アー番

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 3 9 1 2 8 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 1 1 0 9 9 (J P , A)
特表 2 0 0 3 - 5 0 0 3 6 8 (J P , A)
特表 2 0 0 1 - 5 0 8 4 4 5 (J P , A)
International Journal of Pharmaceutics , 1 9 9 7 年 , Vol.159 , p.95-103
ROTHENBERG,M.L. , Topoisomerase I inhibitors: review and update , Ann Oncol , 1 9 9 7 年
 , Vol.8 , No.9 , p.837-55
STANO P , JOURNAL OF LIPOSOME RESEARCH , 2 0 0 4 年 , V14 N1-2 , P87-109

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K 31/00-33/44
A61K 9/00- 9/72
A61K 47/00-47/48