(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515559
(P2025-515559A)
(43)公表日　令和7年5月20日(2025.5.20)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/519 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/616 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/616		
Ａ６１Ｐ	*7/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全40頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-557894(P2024-557894)
(86)(22)出願日　令和5年5月16日(2023.5.16)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月3日(2024.10.3)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/063071
(87)国際公開番号　WO2023/222660
(87)国際公開日　令和5年11月23日(2023.11.23)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2022/063185
(32)優先日　令和4年5月16日(2022.5.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2023/055736
(32)優先日　令和5年3月7日(2023.3.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　524359334
ヒロリス デベロップメンツ エス アー
ベルギー王国 ４０００ リエージュ ブ
ルバール パティエンス エ ボージョ ３
／１
(74)代理人　100092277
弁理士　越場 隆
(74)代理人　100155446
弁理士　越場 洋
(72)発明者　パティル，アトゥル
ベルギー王国 ４０００ リエージュ ブ
ルバール パティエンス エ ボージョ ３
／１ ヒロリス デベロップメント エス
アー内

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 BB13 CC11 CC14
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　チカグレロル水溶液、その製造方法および使用

(57)【要約】
本発明は、チカグレロールを有効成分として、チカグレロールの可溶化剤、好ましくはシクロデキストリンまたはビタミンＥ　ＴＰＧＳを含む、保存安定性が向上した水性チカグレロール組成物を提供する。この水性チカグレロール溶液は好ましくは注射または点滴による静脈内投与用に提供される。好ましくは、本発明の水性チカグレロール静脈内組成物はすぐに使用できる形態、または静脈内投与前に希釈するのに適した形態で、チカグレロール反応性疾患の治療における薬剤として使用される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
４０℃且つ７５％相対湿度または２５℃且つ６０％相対湿度で少なくとも３か月の保存安定性を有する、チカグレロールとチカグレロールの可溶化剤とを含む、好ましくは上記可溶化剤がシクロデキストリンまたはビタミンＥ　ＴＰＧＳである、水性チカグレロール溶液。
【請求項２】
シクロデキストリン中にチカグレロールの包接複合体を含む水性医薬チカグレロール溶液であって、この水性医薬チカグレロール溶液は０．１０～１４．０ｍｇ／ｍｌのチカグレロールと、選択された容量の水性医薬溶液中のチカグレロールを可溶化するための量の２０～１００ｍｇ／ｍｌのシクロデキストリン（チカグレロール用可溶化剤）を含み、この水性医薬チカグレロール溶液組成物は５．５～９のｐＨ（エンドポイントを含む）を有し、水性医薬溶液は２５～１０００ｍｌの容量を有し、２５℃且つ相対湿度６０％で少なくとも３か月の保存安定性を有する、請求項１に記載の水性医薬チカグレロール溶液。
【請求項３】
浸透圧が３００～９００ｍＯｓｍ／ｋｇである請求項２に記載の水性医薬チカグレロール溶液。
【請求項４】
シクロデキストリンがヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンから選択される請求項２または３に記載の水性医薬チカグレロル溶液。
【請求項５】
有機共溶媒を含まない請求項２～３のいずれか一項に記載の水性医薬チカグレロル溶液。
【請求項６】
医薬品として使用される請求項２～５のいずれか一項に記載の水性医薬チカグレロル溶液。
【請求項７】
組成物が点滴として投与される請求項６に記載の水性医薬チカグレロル溶液。
【請求項８】
急性冠症候群（ＡＣＳ）、心筋梗塞（ＭＩ）、虚血性脳卒中、一過性虚血発作（ＴＩＡ）の治療での使用、または、必要とする患者における血小板－腫瘍細胞相互作用の軽減のための請求項６または７に記載の水性医薬チカグレロル溶液。
【請求項９】
二重抗血小板療法（ＤＡＰＴ）での使用、好ましくは、チカグレロルに加えて第２の有効成分としてのアセチルサリチル酸またはその塩を含む請求項６～８のいずれか一項に記載の水性医薬チカグレロル溶液。
【請求項１０】
請求項２～９のいずれか一項に記載の組成物を含むすぐに使用できる輸液容器。
【請求項１１】
３０００～１６０００ｍｇのシクロデキストリンを含む請求項１０に記載のすぐに使用できる輸液容器。
【請求項１２】
５ｗ／ｖ％のデキストロースまたは０．９ｗ／ｖ％の塩化ナトリウムを含む請求項１０または１１に記載のすぐに使用できる輸液容器。
【請求項１３】
容器がバッグまたはボトルである請求項１０～１２のいずれか一項に記載のすぐに使用できる輸液容器。
【請求項１４】
以下のステップを含む、請求項２～１３のいずれか一項に記載の水性医薬チカグレロル

組成物の製造方法：
－　好ましくは緩衝剤、より好ましくはリン酸塩緩衝液を含む、ｐＨ５．５～９の水溶液を調製し、
－　所定量のチカグレロルを包接するための量のシクロデキストリン（チカグレロル用可溶化剤）を導入し、
－　所定量のチカグレロルを添加してシクロデキストリン中にチカグレロルの包接複合体を得る。
【請求項１５】
チカグレロールを添加する前に加熱を行う請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
マルバーン　マスターサイザーを使用してテストでチカグレロールのＤ９０粒子寸法が１０マイクロメートル未満である請求項１４または１５に記載の方法。
【請求項１７】
有効成分としてチカグレロールを含む水性チカグレロール組成物であって、
上記組成物はシクロデキストリン中にチカグレロールの水溶性包接複合体を含む溶液であり、組成物のｐＨは６～８であり、４０℃且つ相対湿度７５％で少なくとも３か月の保存安定性を有することを特徴とする請求項１に記載の水性チカグレロール組成物。
【請求項１８】
浸透圧が３５０～９００ｍＯｓｍ／ｋｇである請求項１７に記載の水性チカグレロール組成物。
【請求項１９】
シクロデキストリンがヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンおよびβ－シクロデキストリンのスルホブチルエーテル誘導体から選択される請求項１７または１８に記載の水性チカグレロル組成物。
【請求項２０】
１５～４０％ｗ／ｗのシクロデキストリンを含み、好ましくは１５～４０％ｗ／ｗのヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを含む請求項１７～１９のいずれか一項に記載の水性チカグレロル組成物。
【請求項２１】
２～１５ｍｇ／ｍｌのチカグレロルを含む請求項１７～２０のいずれか一項に記載の水性チカグレロル。
【請求項２２】
上記組成物が点滴用に提供され、１５～３０ｍｌの容量を有する請求項１７～２１のいずれか一項に記載の水性チカグレロル組成物。
【請求項２３】
上記組成物が注射用に提供され、５～１５ｍｌの容量を有する請求項１７～２１のいずれか一項に記載の水性チカグレロル組成物。
【請求項２４】
有機共溶媒を含まない請求項１７～２３のいずれか一項に記載の水性チカグレロル組成物。
【請求項２５】
マルバーン　マスターサイザーを使用したテストでチカグレロルのＤ９０粒子寸法が１０マイクロメートル未満である請求項１７～２４のいずれか一項に記載の水性チカグレロル組成物。
【請求項２６】
５～１５ｍｇ／ｍｌのチカグレロールと、１５～４０％ｗ／ｗのヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンと、５ｍＭ～２０ｍＭのリン酸塩緩衝液と、任意成分の張性調整剤とを含み、ｐＨが５．５～８である請求項１７～２５のいずれか一項に記載の水性チカグレロール溶液。
【請求項２７】

チカグレロール反応性医療処置に使用する請求項１７～２６のいずれか一項に記載の水性チカグレロール組成物。
【請求項２８】
注射剤または点滴剤、鼻腔、胃液または飲料として投与されるチカグレロール反応性医療処置に使用する請求項１７～２７のいずれか一項に記載の水性チカグレロール組成物。
【請求項２９】
急性冠症候群（ＡＣＳ）または心筋梗塞（ＭＩ）、虚血性脳卒中、一過性虚血発作（ＴＩＡ）の治療での使用、または、必要とする患者における血小板－腫瘍細胞相互作用の低減のための請求項２７または２８に記載の水性チカグレロル組成物。
【請求項３０】
好ましくは、チカグレロルに加えて、第２の有効成分としてアセチルサリチル酸またはその塩を含む、二重抗血小板療法（ＤＡＰＴ）に使用するための請求項２７～２９のいずれかに記載の水性チカグレロル組成物。
【請求項３１】
請求項２７～３０のいずれか一項に記載の組成物を含む、５０～１８０ｍｇのチカグレロルを送達するための単位用量組成物。
【請求項３２】
２０００～４０００ｍｇのシクロデキストリンを含む、請求項３１に記載の単位用量組成物。
【請求項３３】
希釈剤として５％のデキストロース水を含む請求項３１または３２に記載の単位用量組成物。
【請求項３４】
以下の工程を含む、請求項１７～３０のいずれか一項に記載の水性チカグレロール組成物の製造方法：
－　好ましくは緩衝剤を含む、ｐＨが５．５－９の水溶液を調製する工程、
－　所定量のチカグレロールを包接するための量のシクロデキストリンを導入する工程、
－　所定量のチカグレロールを添加し、それによりシクロデキストリン中にチカグレロールの包接複合体を得る工程。
【請求項３５】
チカグレロールを添加する前に加熱を行う請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
急性冠症候群（ＡＣＳ）、心筋梗塞（ＭＩ）、虚血性脳卒中、一過性虚血発作（ＴＩＡ）の治療での使用、または、必要とする患者における血小板－腫瘍細胞相互作用の軽減のための静脈内投与用のチカグレロル水性溶液。
【請求項３７】
好ましくは、チカグレロルに加えて、第２の有効成分としてアセチルサリチル酸またはその塩を含む、二重抗血小板療法（ＤＡＰＴ）に使用するための静脈内投与用のチカグレロル水性溶液。
【請求項３８】
溶液が４０℃且つ相対湿度７５％の加速保存条件で少なくとも３か月の保存安定性を有する、請求項３６または３７に記載のチカグレロル水性溶液。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、医薬組成物および医薬組成物の医療用途の分野に位置付けられる。また、本発明は医薬組成物および単位用量（unit dose forms）の製造方法に関するものである。本発明の有効成分はチカグレロル（ticagrelor）である。これまではチカグレロル錠剤しか入手できなかったが、本発明の利点は安定したチカグレロル静脈内製剤（ticagrelor iv formulations）が提供される点にある。本発明のさらなる利点は医薬品取引で

の使用に適した安定性が向上した水溶性チカグレロル溶液が提供される点にある。本発明はチカグレロル反応性疾患（ticagrelor-responsive disease）の患者が意識不明であるか、嚥下障害があった場合でも効果的に治療できるという効果を有する。本発明によって提供される直ぐに使用できる液体チカグレロル製剤（Ready-to-use liquid ticagrelor formulations）は、錠剤を粉砕して粉末を溶解するのに必要な時間を省くことができる。これは緊急治療を必要とする緊急事態において特に重要である。また、用量調節（dose titration）を改善することができる。

【背景技術】

【０００２】

チカグレロルは周知の有効成分で、急性冠症候群の患者における心筋梗塞や脳卒中などの血栓性イベントの予防に使用される血小板凝集阻害剤である。その化学名は(1S,2S,3R,5S)‐3‐{7‐[(1R,2S)‐2‐(3,4‐ジフルオロフェニル)シクロプロピルアミノ]‐5‐(プロピルチオ)‐3H‐(1,2,3)トリアゾロ(4,5‐D)ピリミジン‐3‐イル}‐5‐(2ヒドロキシエトキシ)シクロペンタン‐1,2‐ジオールである。

【０００３】

チカグレロールはアストラゼネカ社が開発し、２０１０年には欧州医薬品庁が、２０１１年には米国食品医薬品局が市場への参入を承認した。医薬品としては米国ではブリリンタ（Brilinta、登録商標）、ＥＵではブリリーク（Brilique、登録商標）という名称で錠剤として販売されており、液体の形では市販されていない。チカグレロールは経口で可逆的な直接作用型Ｐ２Ｙ１２受容体拮抗薬で、血小板活性化を阻害することで作用する。ブリリンタ（登録商標）錠剤は、アスピリンと併用することで急性冠症候群（ＡＣＳ）患者または心臓発作の既往歴を有する患者における主要な心血管（ＣＶ）有害事象（心臓発作、脳卒中またはＣＶによる死亡）のリスクを大幅に軽減することが示されている。米国では、ブリリンタ（登録商標）錠剤は冠動脈疾患の高リスク患者の初回心臓発作または脳卒中リスク軽減にも適応できる。

【０００４】

チカグレロールは光、熱、酸素に晒されると非常に分解され易いということは分かっており、さらに溶解度が限られているため、水溶液として製剤化するのは非常に困難である。液体チカグレロール製剤のニーズは依然として高いが、製薬業界の要件を満たす望ましい溶解度と長期安定性とを備えた市販製品の開発は当社の知る限り成功していない。

【０００５】

〔非特許文献１〕(Sigfridsson et al. J Pharm Sci 100: 2194-2202, 2011)には静脈内投与に適していると考えられる組成物が開示されている。この組成物はチカグレロルのナノ粒子に、ポリビニルピロリドンと、有効成分を安定化させるためのエアロゾルＡＯＴの二ナトリウム塩と、ナノ懸濁液を得るための５パーセントのマンニトールとを組み合わせたものをベースにしている。エアロゾルＡＯＴはジオクチルスルホコハク酸ナトリウム塩に相当すると考えられる。ナノ懸濁液は少なくとも１０か月間は安定していると報告されているが、保管中に粒子が凝集して沈殿する傾向があることも報告されている。そのため、静脈内投与の前にサンプルは超音波処理される。これは医薬品として使用するには面倒であり、安全上のリスクがある。

【０００６】

同じ文献でSigfridsson達は、通常の実験室条件の光と温度でｐＨ７．４のリン酸塩緩衝液中のチカグレロル濃度は１か月後に低下したことも記載している。従って、懸濁液の代わりに溶液を検討することは逆を示している（counter-indicated）。

【０００７】

医薬品ブリリーク（Brilique、登録商標）の６０ｍｇフィルムコーティング錠(Brilique ＩＮＮ－チカグレロル)の製品特性には、錠剤を飲み込むことができない患者の場合、錠剤を粉砕して水と混ぜ、すぐに飲むことができると記載されている。あるいは、混合物を経鼻胃管で胃に投与することもできる。この製剤の欠点は患者がすぐに入手できないことにあり、投与直前の準備が必要である。この製剤は長期保存安定性がなく、錠剤の粒

子は放置すると沈殿する。従って、緊急使用、特に患者が意識不明の場合、これは解決策ではない。

【０００８】

Cheong-Weon Cho達は２０１９年にチカグレロルの溶解度の低さという障壁を克服するために、経口投与用の自己マイクロ乳化薬物送達システム（ＳＭＥＤＤＳ）を研究した。チカグレロルの溶解度が油性および親水性の賦形剤で研究された。乳化システムを得るために界面活性剤の組み合わせ: Capmul ＭＣＭ／Cremophor ＥＬ／Transcutol Ｐが選択された。チカグレロルは急性冠症候群の患者の血小板凝集を阻害するために使用されるが、溶解度の低さとバイオアベイラビリティの低さにより生体内での有効性は制限される。

【０００９】

Yaye達は２０１４年に熱、ｐＨ、過酸化物、光に晒されたときのチカグレロルの分解を研究している。彼達は分子が非常に分解を受け易いことを示す多数の分解物ＤＰ１からＤＰ９を特定した。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００１０】

【非特許文献１】Sigfridsson et al. (J Pharm Sci 100: 2194-2202, 2011)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

上記のことを考慮すると、特に緊急使用時において、チカグレロールの溶解性が良好で、保存安定性に優れたチカグレロール製剤に対するニーズが依然としてあることが分かる。本発明の目的は上記で説明した少なくとも１つ以上の問題を解決することにある。特に、本発明の目的は長期安定性と相まって溶解性が向上したチカグレロールを有効成分として含む製剤を提供することにある。チカグレロールは患者が容易に入手できなければならず、開発する製剤は規制当局が許容できると判断した成分（例えば、ＦＤＡの不活性成分ガイド－ＩＩＧ制限）を使用する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【００１２】

本発明の第１の観点から、本発明は４０℃且つ７５％相対湿度または２５℃且つ６０％相対湿度で少なくとも３か月の保存安定性を有するチカグレロールとチカグレロールの可溶化剤とを含む水性チカグレロール溶液（aqueous ticagrelor solution、チカグレロール水溶液）を提供する。

【００１３】

上記可溶化剤はシクロデキストリンまたはビタミンＥ　ＴＰＧＳであるのが好ましい。

【００１４】

本発明の実施形態による水性医薬チカグレロール溶液はシクロデキストリン中のチカグレロールの包接複合体（inclusion complex）を含むのが好ましく、この水性医薬チカグレロール溶液は、

０．１０～１４．０ｍｇ／ｍｌのチカグレロールと、

選択された量の水性医薬溶液中にチカグレロールを可溶化する量の２０～１００ｍｇ／ｍｌのシクロデキストリン(チカグレロールの可溶化剤)と

を含み、その組成物のｐＨは５．５～９（エンドポイントを含む）であり、

この水性医薬溶液は２５～１０００ｍｌの容量を有し、

２５℃且つ６０％相対湿度で少なくとも３か月の保存安定性を有する。

【００１５】

好ましくは、浸透圧は３００～９００ｍＯｓｍ／ｋｇである。

【００１６】

好ましくは、シクロデキストリンはヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンおよ

びスルホブチルエーテル－β－シクロデキストリンから選択される。
【００１７】
好ましくは、有機共溶媒は除かれる。
【００１８】
さらに別の観点から、本発明は医薬品として使用するための水性医薬チカグレロル溶液（aqueous pharmaceutical ticagrelor solution）を提供する。好ましくは、この組成物は点滴として投与される。
【００１９】
好ましくは、この医薬品は急性冠症候群（ＡＣＳ）、心筋梗塞（ＭＩ）、虚血性脳卒中、一過性虚血発作（ＴＩＡ）の治療またはそれを必要とする患者における血小板－腫瘍細胞相互作用の低減に使用される。
【００２０】
好ましくは、上記医薬品は、好ましくは、チカグレロルに加えて、第２の有効成分としてアセチルサリチル酸またはその塩を含み、二重抗血小板療法（ＤＡＰＴ）に使用される。
【００２１】
さらに別の観点から、本発明は本発明の実施形態の組成物を含むすぐに使用可能な点滴容器、輸液容器（infusion container）を提供する。
【００２２】
好ましくは、本発明の実施形態のすぐに使用可能な輸液容器は３０００～１６０００ｍｇのシクロデキストリンを含む。
【００２３】
好ましくは、本発明の実施形態のすぐに使用可能な輸液容器は５ｗ／ｖ％のデキストロースまたは０．９ｗ／ｖ％の塩化ナトリウムを含む。
【００２４】
好ましくは、輸液容器はバッグまたはボトルである。
【００２５】
さらに別の観点から、本発明は、以下のステップを含む本発明の実施形態の水性医薬チカグレロル組成物（aqueous pharmaceutical ticagrelor composition）の製造方法を提供する：
－　好ましくは緩衝剤、より好ましくはリン酸塩緩衝液を含むｐＨ５．５－９の水溶液を調製し、
－　所定量のチカグレロルを包接するための量のシクロデキストリン（チカグレロルの可溶化剤）を導入し、
－　所定量のチカグレロルを添加し、それによってシクロデキストリン中にチカグレロルの包接複合体（inclusion complex）を得る。
【００２６】
好ましくは、チカグレロルを添加する前に加熱する。
【００２７】
好ましくは、マルバーン　マスターサイザー（Malvern mastersizer）を使用したテスト時のチカグレロルのＤ９０粒子寸法は１０マイクロメートル未満である。
【００２８】
あるいは、本発明の実施形態の水性チカグレロール組成物はチカグレロールを有効成分として含む。この組成物はシクロデキストリン中にチカグレロールの水溶性包接複合体を含む溶液で、この組成物はｐＨが６～８で、４０℃且つ相対湿度７５％で少なくとも３か月の保存安定性を有する点に特徴がある。
【００２９】
好ましくは、この代替水性チカグレロール組成物（alternative aqueous ticagrelor composition）は浸透圧が３５０～９００ｍＯｓｍ／ｋｇである。
【００３０】

好ましくは、上記代替水性チカグレロール組成物中のシクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンおよびβ－シクロデキストリンのスルホブチルエーテル誘導体から選択される。

【００３１】

好ましくは、上記代替水性チカグレロール組成物は、１５～４０％ｗ／ｗのシクロデキストリンを含み、好ましくは、１５～４０％ｗ／ｗヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを含む。

【００３２】

好ましくは、上記代替水性チカグレロール組成物は、２～１５ｍｇ／ｍｌのチカグレロールを含む。

【００３３】

好ましくは、上記代替水性チカグレロール組成物は、点滴用に提供され、１５～３０ｍｌの容量を有する。

【００３４】

好ましくは、上記代替水性チカグレロール組成物は、注射用に提供され、５～１５ｍｌ容量を有する。

【００３５】

好ましくは、上記代替水性チカグレロール組成物は、有機共溶媒が除外される（含まない）という条件付きである。好ましくは、水性チカグレロール組成物からポリエチレングリコールは除外される。

【００３６】

好ましくは、マルバーン　マスターサイザー（Ｍａｌｖｅｒｎ ｍａｓｔｅｒｓｉｚｅｒ）を使用したテストでのチカグレロールのＤ９０粒子サイズは１０マイクロメートル未満である。

【００３７】

より好ましくは、本発明の実施形態の代替水性チカグレロル組成物は、チカグレロルを５～１５ｍｇ／ｍｌ、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを１５～４０％ｗ／ｗ、リン酸塩緩衝液を５ｍＭ～２０ｍＭ含み、オプションで張性調整剤を含み、ｐＨは５．５～８である。

【００３８】

さらに別の観点から、本発明の実施形態の代替水性チカグレロール組成物はチカグレロール反応性医療処置に使用され、好ましくは、その組成物は注射または点滴、鼻胃液または飲料として投与されるチカグレロール反応性医療処置に使用される。

【００３９】

好ましくは、本発明の実施形態の代替水性チカグレロール組成物は急性冠症候群（ＡＣＳ）または心筋梗塞（ＭＩ）、虚血性脳卒中、一過性虚血発作（ＴＩＡ）の治療に使用され、またはそれを必要とする患者における血小板－腫瘍細胞相互作用の低減のためにも使用される。

【００４０】

好ましくは、本発明の実施形態の代替水性チカグレロール組成物は、好ましくは、チカグレロールに加えて第２の有効成分としてアセチルサリチル酸またはその塩を含み、二重抗血小板療法（ＤＡＰＴ）に使用される。

【００４１】

さらに他の観点から、本発明は本発明の実施形態の代替水性チカグレロール組成物を含む、５０～１８０ｍｇのチカグレロールを投与（送達）するための単位用量組成物（ｕｎｉｔ ｄｏｓｅ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ）を提供する。

【００４２】

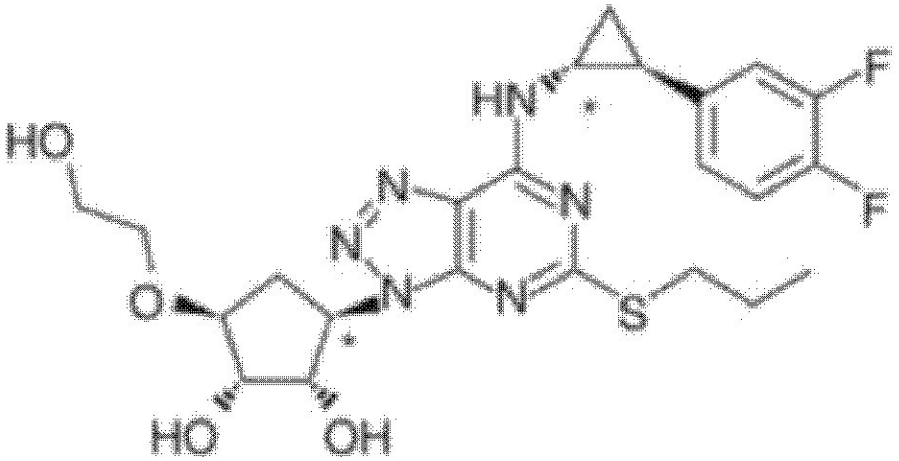
好ましくは、上記単位用量組成物は、２０００～４０００ｍｇのシクロデキストリンを含む。

【００４３】

好ましくは、上記単位用量組成物は、希釈剤として５％デキストロース水を含む。

【００４４】
さらに他の観点から、本発明は以下のステップを含む本発明の実施形態の水性チカグレロール組成物の製造方法を提供する：
－　好ましくは緩衝剤を含むｐＨが５．５～９の水溶液を調製し、
－　所定量のチカグレロールを包接するための量のシクロデキストリンを導入し、
－　所定量のチカグレロールを添加し、それによってシクロデキストリン中にチカグレロールの包接複合体を得る。
【００４５】
好ましくは、チカグレロールを添加する前に加熱する。
【００４６】
さらに他の観点から、本発明は急性冠症候群（ＡＣＳ）、心筋梗塞（ＭＩ）、虚血性脳卒中、一過性虚血発作（ＴＩＡ）の治療に使用するため、または、それを必要とする患者における血小板－腫瘍細胞相互作用の低減のために使用する静脈内投与用の水性チカグレロール溶液を提供する。
【００４７】
さらに他の観点から、本発明は、二重抗血小板療法（ＤＡＰＴ）に使用するための、好ましくはチカグレロールに加えて第２の有効成分としてアセチルサリチル酸またはその塩を含む、静脈内投与用の水性チカグレロール溶液（aqueous ticagrelor solution for intravenous administration）を提供する。
【００４８】
好ましくは、薬剤として使用するための本発明の実施形態の上記静脈内投与用水性チカグレロール溶液は、４０℃且つ相対湿度７５％での加速保管条件で少なくとも３か月の保管安定性を有する。
【発明を実施するための形態】
【００４９】
本発明は、クリアー（透明）で保存安定性が向上した水性チカグレロル製剤を得るという課題に対する解決策を提供する。本発明のチカグレロル製剤は点滴投与に適している。シクロデキストリン成分は不活性成分ガイド（ＩＩＧリストとも呼ばれる）に従って医療用途に許容される。これには、投与形態および／または特定の投与経路について食品医薬品局のリストによって審査および承認された不活性成分と量が含まれる。ビタミンＥ　ＴＰＧＳとして知られるＤ－α－トコフェロールポリエチレングリコールコハク酸塩は食品医薬品局（ＦＤＡ）によって安全な補助剤として承認されている。
【００５０】
本発明の説明で使用される全ての用語（技術用語および科学用語を含む）は、特に定義しない限り、本発明が関係する分野の当業者が一般的に理解している意味を持つ。さらに、用語の定義は本発明の説明をよりよく理解するために含まれる。
【００５１】
ここで使用される以下の用語は以下の意味を有する:
ここで使用される「A」、「an」および「the」は文脈が特に示していない限り、単数形と複数形の両方を指す。例えば「界面活性剤」は一種または複数の界面活性剤を指す。
【００５２】
ここで使用する「約」はパラメータ、量、期間などの測定可能な値を指し、記載した発明を実行するのに適切な範囲で、指定値のプラスマイナス１０％以下、好ましくはプラスマイナス５％以下、より好ましくはプラスマイナス３％以下、さらに好ましくはプラスマイナス１％以下、さらに好ましくはプラスマイナス０．１％以下の変動を含むことを意図している。ただし、「約」という用語が関係する値自体も具体的に説明していることは明らかであろう。ここで使用する「含む、Include」、「含む、comprising」および「含む、comprises 」は続くもの例えば成分の存在および当該技術分野でよく知られているか、当該技術分野で記載されている追加の名前のない成分、特徴、要素、部品、ステップの存在を特定する包括的またはオープンな用語で、それらを排除するものではない。

【００５３】
エンドポイント（限界値）による数値範囲の記載では、その範囲に含まれる全ての数値および分数と、そのエンドポイントが含まれる。
【００５４】
本明細書で使用される用語「％ｗ／ｗ」は、組成物の総重量に対する成分の重量比をパーセントで表した重量パーセントを意味する。
【００５５】
第１の観点から、本発明は、チカグレロルとチカグレロル用の可溶化剤とを含み、４０℃且つ７５％相対湿度または２５℃且つ６０％相対湿度で少なくとも３ヶ月の保存安定性を有する水性チカグレロル溶液を提供する。最も好ましくは、上記可溶化剤はシクロデキストリンまたはビタミンＥ　ＴＰＧＳである。
【００５６】
好ましくは、本発明はチカグレロールを有効成分として含む水性チカグレロール組成物を提供し、その特徴は、その組成物がシクロデキストリン中のチカグレロールの水溶性包接複合体を含む溶液で、その組成物のｐＨは５．５～９、好ましくは５．８～８．５、より好ましくは６．０～８．２、さらに好ましくは６．２～８．１、最も好ましくは７．０～８．０である点にある。ｐＨ範囲７．０～８．０は患者に対する静脈内製剤の生理学的受容性のため特に重要である。
【００５７】
本明細書で使用される用語「チカグレロール」は遊離形態のチカグレロールと、その薬学的に許容される溶媒和物、水和物、エナンチオマー、多形またはそれらの混合物を意味する。好ましくは、チカグレロールは遊離形態で使用される。
【００５８】
チカグレロールの化学構造は下記である:



【００５９】
チカグレロールは６つの立体中心を有し、そのため多くの結晶および非晶質形態がある。本発明の好ましい実施形態では活性剤は結晶性チカグレロールである。特に、多形体（polymorph）Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶと呼ばれる４つの非溶媒和結晶形態が入手可能である。各多形体は異なる物理的および化学的特性を示す。好ましい実施形態では多形体ＩＩが使用される。そのＸ線粉末回折パターンは５．５°（±０．１°）、６．８°（±０．１°）、１０．６°（±０．１°）、１３．５°（±０．１°）、１４．９°（±０．１°）、１８．３°（±０．１°）、１９．２°（±０．１°）、２２．７°（±０．１°）、２４．３°（±０．１°）および２７．Ｇ（±０．１°）２Ｑの特定のピークによって特徴付けられる。文献では、多形ＩＩ型がチカグレロルの最も安定した結晶型として説明されている。

【００６０】
チカグレロルは水性媒体中での溶解度は低く、それはｐＨに依存しない。生理学的ｐＨ範囲でイオン化しないこの特性のために、液体製剤の開発は特に困難になる。
【００６１】
本発明者は、シクロデキストリンを使用することでチカグレロルを可溶化できるということを発見した。長期保存安定性はｐＨ５．５～９、特にｐＨ７．０～８．０の範囲の水溶液を使用することで得られる。有機共溶媒または界面活性剤の使用は避けられ、それによって分解リスクが低減した。特に、ポリエチレングリコールの使用は避けた。本発明は、製薬および医療分野の製剤に求められる良好な溶解性と長期保存安定性とを備えたクリアーなチカグレロル製剤を提供する。
【００６２】
本明細書で使用される「包接複合体、inclusion complex」という用語は、１つの化合物、ホストがゲスト化合物を収容できる空洞（cavity）を有する化学複合体を意味する。ホストとゲストの間の相互作用にはファンデルワールス結合が含まれる。この包接複合体を提供するのに適した化合物はシクロデキストリンである。
【００６３】
シクロデキストリンはデンプンから得られる環状炭水化物で、未修飾シクロデキストリンは円筒形構造に一緒に結合されたグルコピラノース単位の数によって互いに異なる。親シクロデキストリンには６、７または８個のグルコピラノース単位が含まれ、それぞれα－、β－およびγ－シクロデキストリンと呼ばれる。各シクロデキストリンサブユニットは２位と３位に第二級ヒドロキシル基、６位に第一級ヒドロキシル基を有する。シクロデキストリンは親水性の外面と疎水性の内部空洞を持つ中空円錐台として描くことができる。水溶液中ではこれらの疎水性空洞が疎水性有機化合物の避難所（haven）となり、これらの空洞に構造の全てまたは一部を収めることができる。このプロセスは包接錯体形成（inclusion complexation）として知られ、複合薬物の見かけの水溶解度と安定性とを増加させるが、安定化の程度は薬物毎に異なる。複合体は疎水性相互作用によって安定化され、共有結合の形成は伴なわない。
【００６４】
親シクロデキストリンの化学修飾(通常はヒドロキシル部分)によって安全性が向上した誘導体となり、シクロデキストリンの錯体形成能力は維持または向上される。これまで多数の誘導体化シクロデキストリンが製造されたが、商業的に実現可能なものは２つだけである。２－ヒドロキシプロピル誘導体（ＨＰ－β－ＣＤまたはＨＰβＣＤ）はJanssen社などによって商業的に開発されている中性分子であり、スルホアルキルエーテル誘導体（ＳＡＥ－β－ＣＤまたはＳＡＥ－ＣＤ）はCyDex Pharmaceuticals, Inc.によって開発されたものである。ＳＡＥ－ＣＤは負に帯電したシクロデキストリンの一種で、アルキルスペーサーの種類、塩の形態、置換度および出発材料の親シクロデキストリンが異なる。シクロデキストリン１分子あたり平均約７個の置換基を有するβ-シクロデキストリンのスルホブチルエーテル誘導体のナトリウム塩（ＳＢＥ７－β－ＣＤ）は、CyDex Pharmaceuticals, Inc.（カンザス州）によってＣＡＰＴＩＳＯＬ（登録商標）シクロデキストリンとして商業化されている。
【００６５】
好ましくは、シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンおよびβ-シクロデキストリンのスルホブチルエーテル誘導体から選択される。
【００６６】
より好ましくは、シクロデキストリンはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンである。
ＨＰβＣＤシクロデキストリンを選択した結果はＳＢＥＣＤシクロデキストリンを選択した結果よりも優れていた。チカグレロルを可溶化するために必要なＨＰβＣＤの量はＳＢＥＣＤシクロデキストリンよりも少なかった。ＳＢＥＣＤに比べて、ＨＰβＣＤはより広い濃度範囲で透明な水性チカグレロル溶液が得られた。結果は実施例１に示した。

【００６７】
好ましい実施形態では、チカグレロルは組成物中に存在する唯一の活性医薬成分である。あるいは、追加の活性成分を含めることができる。好ましくは、追加の活性成分はプラスグレル（prasugrel）ではない。
【００６８】
本発明は、チカグレロルと水性液体キャリアとの包接複合体を含む水性液体製剤を提供する。
ボーラス注射または短期注入用の濃縮チカグレロル組成物
【００６９】
好ましくは、本発明の水性チカグレロル組成物は注入用に提供され、１５～４０ｍｌの容量、より好ましくは２０～３５ｍｌの容量、最も好ましくは２５～３０ｍｌの容量を有する。この容量範囲は、本発明の実施形態による組成物および水性チカグレロール組成物の静脈内投与での使用に典型的な容量である。
【００７０】
本発明の水性チカグレロール溶液は、静脈内投与の代わりに注射剤として投与できる。この目的のための容量は５～１５ｍｌの間であるのが好ましい。注射はチカグレロールを短期間で急速に利用可能にするため急性状態の治療に特に適している。
【００７１】
好ましい実施形態では、上記の水性チカグレロール組成物は２～１５ｍｇ／ｍｌのチカグレロール、より好ましくは４～１４ｍｇ／ｍｌのチカグレロール、さらにより好ましくは６～１３ｍｇ／ｍｌのチカグレロール、最も好ましくは７～１２ｍｇ／ｍｌのチカグレロールまたは８～１０ｍｇ／ｍｌのチカグレロールを含む。この量のチカグレロールは注射または短期注入による治療に適している。より少ない量を選択した場合には、チカグレロル反応性医療適応症を必要とする患者に投与する容量を多くする。チカグレロルの量が多くなると、特に少量の注射による投与の場合に、有効成分の溶解性に問題が生じる。
【００７２】
最も好ましくは、チカグレロル水溶液は１５～４０％ｗ／ｗ、より好ましくは２０～３５％ｗ／ｗ、さらに好ましくは２２～３４％ｗ／ｗ、最も好ましくは２３～３３％ｗ／ｗのヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを含む。選択したシクロデキストリンの量は治療上必要な量のシクロデキストリンを含み、透明なチカグレロル溶液を提供するのに十分な量である。この範囲は医療投与に許容される。
【００７３】
本発明による上記の水性チカグレロル組成物の好ましい実施形態では、有機共溶媒は排除される（含まない）。チカグレロルの溶解性を改善するために有機共溶媒を使用する必要はない。有機共溶媒を避けることで、静脈内投与に対する製品の適合性が向上する。上記水溶液にはポリエチレングリコールは含まれない。
【００７４】
好ましくは、上記水性チカグレロール組成物は、３５０～９００ｍＯｓｍ／ｋｇの浸透圧を有する。この浸透圧は、チカグレロール治療を必要とする患者への静脈内投与に有利である。
【００７５】
上記水性チカグレロール組成物の好ましい実施形態では、チカグレロールのＤ９０粒子サイズは１０マイクロメートル未満であり、より好ましくはＤ９０粒子サイズは９マイクロメートル未満であり、さらに好ましくはＤ９０粒子サイズは８マイクロメートル未満であり、最も好ましくはＤ９０粒子サイズは７マイクロメートル未満である。上記粒子サイズを選択すると、チカグレロールをシクロデキストリンに組み込むのが容易になり、シクロデキストリン包接複合体に含まれるチカグレロールの溶解性が向上する。
【００７６】
有効成分の粒子サイズを測定する方法は製剤分野の当業者には周知である。本発明で使用する方法はマルバーン・マスターサイザー乾式粉末法（Malvern Mastersizer dry

powder method）である。
【００７７】
本発明の実施形態による水性チカグレロール溶液の保存期間は、ブリリンタ（登録商標）錠剤を粉砕して水と混合することによって得られる現在入手可能な溶液よりも長い。本発明で達成された保存安定性は医薬品の供給および保管におけるチカグレロール水性溶液の使用で特に重要である。
【００７８】
水性チカグレロール組成物の好ましい実施形態では、組成物は４０℃且つ７５％相対湿度（ＲＨ）での加速保存条件下で少なくとも３か月の保存安定性を有する。より好ましくは、この保存安定性は少なくとも６か月、さらに好ましくは少なくとも９か月、最も好ましくは少なくとも１２か月である。４０℃且つ７５％ＲＨでの６か月の満足のいく安定性は２５℃の室温で２４か月の保存期間に相当する。
【００７９】
本明細書で使用する「保存安定性」は総不純物レベルが０．５％未満であることを意味する。
【００８０】
最も好ましくは、水性チカグレロール組成物は以下の成分からなる溶液である：
５～１５ｍｇ／ｍｌのチカグレロール、
１５～４０％ｗ／ｗのヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、
５ｍＭ～２０ｍＭのリン酸塩緩衝液、
ｐＨは５．５～８である。
【００８１】
上記組成物は単純で製造が容易である。成分数が限られているため、不純物や副産物の形成が低減される。
【００８２】
水性チカグレロール組成物には任意成分として塩化ナトリウムなどの張性調整剤が含まれていてもよい。好ましくは、水性チカグレロール組成物の浸透圧は３５０～９００ｍＯｓｍ／ｋｇ、より好ましくは３６０～８００ｍＯｓｍ／ｋｇ、さらに好ましくは３７０～７００ｍＯｓｍ／ｋｇ、最も好ましくは３８０～６００ｍＯｓｍ／ｋｇである。
【００８３】
いくつかの実施形態では、水性医薬チカグレロール溶液は５ｗ／ｖ％のデキストロース溶液を含む。
【００８４】
さらに別の観点から、本発明は、チカグレロール反応性医療処置で使用するための水性チカグレロール組成物を提供する。この水性チカグレロール組成物は前述の通りのものである。
【００８５】
好ましくは、水性チカグレロール組成物は静脈内投与用に提供され、組成物は注射または短期注入（short-term infusion）として投与される。この形態は即時の治療を必要とする意識不明の患者に有利である。短期注入は好ましくは５～３０分、より好ましくは１０～２５分、最も好ましくは１５～２０分である。
【００８６】
別の実施形態では、水性チカグレロール組成物は、経鼻胃（nasal gastric）投与用の溶液として、または飲料として提供される。この形態は嚥下が困難な意識のある患者に有利である。
【００８７】
好ましくは、本発明の実施形態による水性チカグレロル組成物は急性冠症候群（ＡＣＳ）、心筋梗塞（ＭＩ）、虚血性脳卒中、一過性虚血発作（ＴＩＡ）の治療に使用するため、または、必要とする患者における血小板－腫瘍細胞相互作用の低減のために提供される。

【００８８】
本発明の実施形態による水性組成物の医療療法における利点は錠剤よりも速く作用し、錠剤よりも高い生物学的利用能を有し、錠剤を飲み込むのが困難な患者に解決策を提供するという点にある。特に急性状況では静脈内注入または注射が有利である。本発明の実施形態によるすぐに使用できる水性溶液の利用可能性は、錠剤を粉砕して水に加えるよりも、また、口腔内崩壊錠を水に溶解するよりも、時間の節約と投与の正確さの点で好ましい。
【００８９】
より好ましくは、本発明の実施形態による水性チカグレロル組成物は単独療法（monotherapy）または二重抗血小板療法（dual antiplatelet therapy、ＤＡＰＴ）で使用するためのものである。好ましくは、二重抗血小板療法は、チカグレロルに加えて、第２の有効成分としてアセチルサリチル酸またはその塩を含む。
【００９０】
さらなる観点から、本発明は、本発明の実施形態による水性チカグレロル溶液を含む１５～１８０ｍｇのチカグレロルを送達（delivery）するための単位用量組成物を提供する。患者に投与するためのチカグレロルの用量は、１５ｍｇ～１８０ｍｇ、より好ましくは３０ｍｇ～９０ｍｇ、最も好ましくは６５～７５ｍｇの範囲にすることができる。
【００９１】
好ましくは、単位用量組成物は２０００～４０００ｍｇのシクロデキストリン、より好ましくは２２００～３０００ｍｇのシクロデキストリン、さらにより好ましくは２４００～２８００ｍｇのシクロデキストリン、最も好ましくは２５００ｍｇのシクロデキストリンを含む。
【００９２】
本発明によるボーラス注射または短時間注入用の単位用量組成物の好ましい実施形態では、単位用量組成物は希釈剤として水中に５％のデキストロース（Ｄ５Ｗ）を含む。生理食塩水およびリンゲル乳酸溶液は濁った溶液を与えるため希釈剤としては適していなかった。
【００９３】
ここで使用する「生理食塩水」とは、０．９０％ｗ／ｖの塩化ナトリウム、３０８ｍＯｓｍ／ｌまたは９．０ｇ／ｌの溶液を指す一般的な用語である。同義語は生理食塩水または等張食塩水である。
【００９４】
ここで使用する「リンゲル乳酸溶液」とは、乳酸ナトリウム溶液、別名ハルトマン溶液を指す。これは、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化カルシウムを水中に混合したものである。リンゲル乳酸液１リットルにはナトリウムイオン１３０～１３１ｍＥｑ、塩化物イオン１０９～１１１ｍＥｑ、乳酸イオン２８～２９ｍＥｑ、カリウムイオン４～５ｍＥｑ、カルシウムイオン２～３ｍＥｑが含まれています。リンゲル乳酸液の浸透圧は２７３ｍＯｓｍ／ｌ、ｐＨは６．５である。
【００９５】
本発明の実施形態による単位用量組成物はチカグレロルによる治療に対して低張性または高張性を最小限に抑えた良好な体液バランスを提供する。本発明組成物の利点は経口で水分を摂取できず、脱水症または血液量減少症を発症した、または発症する恐れのある人にとって有利な点にある。
【００９６】
さらなる観点から、本発明はチカグレロル反応性疾患に罹患している患者の治療方法を提供する。患者は少なくとも１か月、好ましくは３か月、さらに好ましくは少なくとも６か月の安定性を有する透明で水性のチカグレロル溶液で治療される。好ましくは、透明で水性のチカグレロル溶液は、すぐに使用できる溶液である。より好ましくは、チカグレロルはシクロデキストリンに封入されたチカグレロル－シクロデキストリン包接複合体が提供される。好ましくは、この透明で水性のチカグレロル溶液はｐＨが５．５－９、より好

ましくは生理学的ｐＨが７－８である。より好ましくは、透明で水性のチカグレロル溶液は緩衝剤、最も好ましくはリン酸塩緩衝液を含む。

【００９７】

第４の態様から、本発明は、以下の工程を含む本発明の実施形態による水性チカグレロール組成物の製造方法を提供する：

－　ｐＨが５．５－９の水溶液を調製し、

－　所定量のチカグレロールを包接するための量のシクロデキストリンを導入し、

－　所定量のチカグレロールを添加してシクロデキストリン中のチカグレロールの包接複合体を得る。

【００９８】

水溶液は、好ましくはｐＨが５．８－８．５、より好ましくは６．０－８．２、最も好ましくは７．０－８．０である。このｐＨ範囲を維持するために、溶液は好ましくは緩衝剤を含む。

【００９９】

好ましくは、チカグレロールを添加する前に加熱工程を適用する。これは、選択された量のチカグレロールを溶解するのに必要なシクロデキストリンの量を減らすのに有益である。チカグレロールは好ましくは３０～４５℃の温度で溶液に添加される。

【０１００】

第５の態様から、本発明はチカグレロール静脈内組成物の医療用途を提供する。

【０１０１】

本発明は、急性冠症候群（ＡＣＳ）、心筋梗塞（ＭＩ）、虚血性脳卒中、一過性虚血発作（ＴＩＡ）の治療に使用するための、またはそれを必要とする患者における血小板－腫瘍細胞相互作用の低減のための静脈内投与用の水性チカグレロール溶液を提供する。

【０１０２】

本発明はさらに、好ましくはチカグレロールに加えて第２の有効成分としてアセチルサリチル酸またはその塩を含む、二重抗血小板療法（ＤＡＰＴ）で使用するための静脈内投与用の水性チカグレロール溶液を提供する。

【０１０３】

好ましい実施形態では、水性チカグレロール静脈内溶液は、４０℃且つ相対湿度７５％の加速保存条件で少なくとも３か月の保存安定性を有する。

【０１０４】

水性チカグレロール静脈内溶液の成分は好ましくは前述のとおりである。

【０１０５】

注入用の希釈チカグレロール組成物

さらなる観点から、本発明は、シクロデキストリン中のチカグレロールの包接複合体を含む水性医薬チカグレロール溶液を提供する。この水性医薬チカグレロール溶液は０．１０～１４．０ｍｇ／ｍｌのチカグレロールと、選択された容量の水性医薬溶液中にチカグレロールを可溶化するための量の２０～１００ｍｇ／ｍｌのシクロデキストリンとを含み、その組成物は５．５～９のｐＨ（エンドポイントを含む）を有し、この水性医薬溶液は２５～１０００ｍｌの容量を有する。

【０１０６】

意外にも、チカグレロールは水性媒体中に希釈濃度で可溶化できることがわかった。これは、チカグレロール反応性状態の治療のための医薬分野で興味深い。

【０１０７】

好ましくは、上記水性医薬チカグレロール溶液はチカグレロールを０．１～１０．０ｍｇ／ｍｌ、より好ましくはチカグレロールを０．２～８ｍｇ／ｍｌ、さらに好ましくはチカグレロールを０．３～６．０ｍｇ／ｍｌ、最も好ましくはチカグレロールを０．４～５．０ｍｇ／ｍｌまたは０．５～２．０ｍｇ／ｍｌ含む。好ましい実施形態では、チカグレロールは水性医薬チカグレロール溶液中に存在する唯一の有効成分である。

【０１０８】

好ましい実施形態では、浸透圧は３００～９００ｍＯｓｍ／ｋｇである。より好ましくは、浸透圧は５０～８５００ｓｍ／ｋｇ、さらに好ましくは４００～８００ｍＯｓｍ／ｋｇ、最も好ましくは４５０～７５０ｍＯｓｍ／ｋｇである。

【０１０９】

好ましい実施形態では、シクロデキストリンはヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンおよびβ－シクロデキストリンのスルホブチルエーテルから選択される。より好ましくは、シクロデキストリンはヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンである。最も好ましくは、シクロデキストリンは（２－ヒドロキシプロピル）－β－シクロデキストリンである。

【０１１０】

好ましくは、上記水性医薬チカグレロル溶液のｐＨは６．０～８．５、より好ましくは６．５～８．０、さらに好ましくは６．８～７．８、最も好ましくは約７．５である。

【０１１１】

好ましくは、上記水性医薬チカグレロル溶液は、容積が３０～７５０ｍｌ、より好ましくは４０～７００ｍｌ、さらに好ましくは５０～６５０ｍｌ、最も好ましくは１００～２５０ｍｌである。

【０１１２】

好ましい実施形態では、ポリエチレングリコールなどの有機共溶媒は本発明の組成物から除外される。好ましい実施形態では、界面活性剤は本発明の組成物から除外される。最も好ましい実施形態では、有機共溶媒および界面活性剤は本発明の組成物から除外される（含まれない）。

【０１１３】

本発明の実施形態に係る希釈水性医薬チカグレロル溶液は、２５℃且つ相対湿度６０％で少なくとも３か月の保存安定性を有する。より好ましくは、水性医薬チカグレロル溶液は２５℃且つ相対湿度６０％で測定して少なくとも４、５、６、１２、１８または２４か月の保存安定性を有する。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、水性医薬チカグレロル溶液は薬学的に許容される緩衝液を含む。好ましくは、この緩衝液はリン酸塩緩衝液である。いくつかの実施形態では、緩衝液は０．００５Ｍから０．１Ｍ、好ましくは０．００７Ｍから０．０１０Ｍ、さらに好ましくは０．０１０８Ｍから．０１０Ｍ、最も好ましくは１０ｍＭの濃度で存在する。さらに好ましくは、１０ミリモル（ｍＭ）のリン酸塩緩衝液である。１ミリモル＝１ｍＭ＝１リットル当たり１ｍｍｏｌ。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、水性医薬チカグレロル溶液は５ｗ／ｖ％のデキストロース溶液を含む。

【０１１６】

さらなる観点から、本発明の実施形態による水性医薬チカグレロル溶液は医薬品として使用される。

【０１１７】

好ましい実施形態では、上記水性医薬チカグレロル溶液は点滴として投与される。

【０１１８】

好ましくは、本発明の実施形態による水性医薬チカグレロル溶液は急性冠症候群（ＡＣＳ）、心筋梗塞（ＭＩ）、虚血性脳卒中、一過性虚血発作（ＴＩＡ）の治療またはそれを必要とする患者における血小板－腫瘍細胞相互作用の低減に使用される。

【０１１９】

好ましくは、本発明の実施形態による水性医薬チカグレロル溶液は、好ましくはチカグレロルに加えて第２の有効成分としてアセチルサリチル酸またはその塩を含み、二重抗血小板療法（ＤＡＰＴ）に使用される。

【０１２０】

さらなる観点から、本発明は、本発明の実施形態による組成物を含むすぐに使用できる輸液容器を提供する。

【０１２１】

好ましくは、上記組成物は３０００～１６０００ｍｇ、より好ましくは４０００～１５０００ｍｇ、さらにより好ましくは５０００～１００００ｍｇ、最も好ましくは６０００～８０００ｍｇのシクロデキストリンを含む。そのシクロデキストリンは好ましくはヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンである。最も好ましくは、シクロデキストリンは（２－ヒドロキシプロピル）－β－シクロデキストリンである。

【０１２２】

好ましくは、上記組成物は５ｗ／ｖ％のデキストロースまたは０．９ｗ／ｖ％の塩化ナトリウムを含む。これらの希釈剤は静脈内投与に使用するための組成物の適合性に寄与する。

【０１２３】

好ましくは、すぐに使用できる輸液容器（ready-to-use infusion container）はバッグまたはボトルである。

【０１２４】

好ましい実施形態では、すぐに使用できる輸液容器中に存在する唯一の有効成分はチカグレロルである。

【０１２５】

最後の観点から、本発明は、以下のステップを含む、本発明の実施形態による水性医薬チカグレロル組成物の製造方法を提供する：

－　好ましくは緩衝剤、より好ましくはリン酸緩衝剤を含む、ｐＨが５．５－９の水溶液を調製し、

－　所定量のチカグレロルを包接するための量のシクロデキストリンを導入し、

－　所定量のチカグレロルを添加し、それによってシクロデキストリン中のチカグレロルの包接複合体を得る。

【０１２６】

好ましくは、チカグレロルを添加する前に加熱する。これはチカグレロル－シクロデキストリン包接複合体を得るのに有益である。

【０１２７】

好ましい実施形態では、本発明の実施形態による方法で使用されるチカグレロルは、マルバーン　マスターサイザーを使用したテストでのＤ９０粒子サイズが１０マイクロメートル未満である。

【０１２８】

<u>チカグレロールの代替溶解剤</u>

本発明者は、保存安定性が向上した水性チカグレロール溶液の調製においてビタミンＥ　ＴＰＧＳがチカグレロールの溶解剤として使用できることを見出した。

【０１２９】

最後の観点から、本発明は、チカグレロールとチカグレロールの溶解剤とを含み、この溶解剤がビタミンＥ　ＴＰＧＳである、４０℃且つ７５％相対湿度または２５℃且つ６０％相対湿度で測定した場合に少なくとも３か月の保存安定性を有する水性チカグレロール溶液を提供する。

【０１３０】

好ましくは、ビタミンＥ　ＴＰＧＳを溶解剤として含むチカグレロール水溶液は医薬品として使用され、好ましくは非経口投与用であり、より好ましくは静脈内投与用である。

【０１３１】

好ましくは、ビタミンＥ　ＴＰＧＳを溶解剤として含むチカグレロール水溶液は有機共溶媒を含まない。

【０１３２】

好ましくは、ビタミンＥ　ＴＰＧＳを溶解剤として含むチカグレロール水溶液は、溶液

１ｍｌ当たり０．６～２０ｍｇのチカグレロールを含む。より好ましくは、チカグレロール濃度は１．０～１５ｍｇ／ｍｌであり、さらに好ましくは５．０～１０ｍｇ／ｍｌであり、最も好ましくは６．０～９．０ｍｇ／ｍｌである。

【０１３３】

好ましくは、上記のチカグレロール水溶液は２．５～１０．０ｗ／ｖ％のビタミンＥ　ＴＰＧＳを含む。

【０１３４】

好ましくは、上記のチカグレロール水溶液は、水中に２．５ｗ／ｖのビタミンＥ　ＴＰＧＳと溶液１ｍｌ当り１０ｍｇのチカグレロールを含む。

【０１３５】

好ましくは、上記の水性チカゲロール溶液は５．０ｗ／ｖの水中のビタミンＥ　ＴＰＧＳと、溶液１ｍｌ当たり１０～１２ｍｇのチカグレロールとを含む。

【０１３６】

好ましくは、上記の水性チカゲロール溶液は１０．０ｗ／ｖの水中のビタミンＥ　ＴＰＧＳと溶液１ｍｌ当たり１０～１５ｍｇのチカグレロールとを含む。

【０１３７】

以下、本発明を実施例によってさらに説明するが、本発明が以下の実施例に限定されるものではない。

【実施例】

【０１３８】

実施例１

最初の実施例では、２つの異なるタイプのシクロデキストリンを使用し、チカグレロールの可溶化を比較した。ＨＰβＣＤまたはＳＢＥＣＤの非緩衝（unbuffered）ストック溶液を２０ｗ／ｗ％、２５ｗ／ｗ％、３０ｗ／ｗ％、３５ｗ／ｗ％および４０ｗ／ｗ％の目標濃度で水中に調整した。チカグレロールはボルテックス中でゆっくりと加えた。チカグレロールは超純水（Milli-Q）中に５、１０または１４ｍｇ／ｍｌの濃度で使用した。チカグレロール－シクロデキストリン溶液を振とう台に載せた。超音波処理や加熱は施さない。

【０１３９】

〔表１〕および〔表２〕の結果から、ＨＰβＣＤは試験したシクロデキストリンおよびチカグレロールのより広い範囲の濃度でチカグレロールを溶解できることが分かる。２５ｗ／ｗ％、３０ｗ／ｗ％、３５ｗ／ｗ％よび４０ｗ／ｗ％のＨＰβＣＤで、ＨＰβＣＤ中に５ｍｇ／ｍｌのチカグレロールを含む透明な水溶液が得られた。

【０１４０】

【表１】

HPβCD中のチカグレロールの溶解度

MilliQ 中の HPβCD 濃度 (%w/w)	(mg/ml)	シクロデキストリン中のチカグレロールの外観					凝集試験
		５分間振とう後	３０分間振とう後	６０分間振とう後	３時間振とう後	一晩振とう後	
40%	5	+	+	+	+	+	合格
	10	-	+/-	+/-	+/-	+	合格
	14	-	+/-	+/-	+/-	+/-*	n.a.
35%	5	+/-	+/-	+/-	+/-	+	合格
	10	-	+/-	+/-	+/-	+	不合格
	14	-	+/-	+/-	+/-	+/-	n.a.
30%	5	-	+/-	+/-	+/-	+	合格
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
25%	5	-	+/-	+/-	+/-	+*	不合格
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
20%	5	-	+/-	+/-	+/-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.

\+ 透明、完全に溶解したように見える
\- 沈殿物のある半透明の溶液
+/- 沈殿物のある透明の溶液
＊ 超音波処理１時間後

【０１４１】

【表２】

ＳＢＥＣＤ中のチカグレロールの溶解度

MilliQ中のSBECD濃度 (%w/w)	チカグレロール濃度 (mg/ml)	シクロデキストリン中のチカグレロールの外観					凝集試験
		５分間振とう後	３０分間振とう後	６０分間振とう後	3時間振とう後	一晩振とう後	
40%	5	+	+/-	+/-	+/-	+	合格
	10	+	-	-	-	-	n.a.
	14	+	-	-	-	-	n.a.
35%	5	+	+/-	+/-	+/-	-	n.a.
	10	+	-	-	-	-	n.a.
	14	+	-	-	-	-	n.a.
30%	5	+	-	-	-	-	n.a.
	10	+	-	-	-	-	n.a.
	14	+	-	-	-	-	n.a.
25%	5	+	-	-	-	-	n.a.
	10	+	-	-	-	-	n.a.
	14	+	-	-	-	-	n.a.
20%	5	+	-	-	-	-	n.a.
	10	+	-	-	-	-	n.a.
	14	+	-	-	-	-	n.a.

＋　透明、完全に溶解したように見える
－　沈殿物のある半透明の溶液
+/-　沈殿物のある透明の溶液

【０１４２】
結論として、振とう台に置いておくことでチカグレロールを溶解できる。超音波処理は適用していない。ＨＰβＣＤはミリＱ水中の４０％ｗ／ｗ、３５％ｗ／ｗまたは３０％ｗ／ｗのシクロデキストリンを使用してチカグレロール濃度５ｍｇ／ｍｌで使用できる。これらの溶液は室温で少なくとも３日間、４℃で数日間は透明のままであった。

【０１４３】
実施例２

実施例１の実験後に、水性チカグレロル－シクロデキストリン包接複合体の長期安定性を確保するのに適切なｐＨ範囲を選択してさらに最適化を行った。

【０１４４】
〔表３〕に示す以下の組成物を調製した。

【表３】

保存安定性試験の組成

	mg/ml
チカグレロル	6
HPβCD 40%w/w	452
酢酸またはリン酸塩緩衝液 pH 4.5~6.5	Q.S to 1 ml

【０１４５】
ＨＰβＣＤは水中に別途調製したｐＨが４．５、５．５または６．５の緩衝液に溶解した。透明な溶液が得られ後、この緩衝液にチカグレロルを絶えず撹拌しながら溶解した。

緩衝液中のチカグレロルは０．２２ミクロンのフィルターでろ過し、ＵＳＰタイプＩガラスバイアルに充填した。バイアルは栓をして保管した。製造中は全ての予防措置、例えばN_2パージや光への直接曝露の回避を講じた。バイアルは４０℃、相対湿度（ＲＨ）７５％で保管した。

【０１４６】

製剤の安定性を決定するために、ＨＰＬＣで関連物質法（related substance method）を使用して各バッチを評価した。各バッチのデータは以下の〔表４〕に列挙した。

【０１４７】

製剤中の不純物はＹＭＣ－Ｐａｃｋ　Ｐｒｏ　Ｃ１８カラム（１００ｘ４．６ｍｍ、Ｓ－３μｍ　１２ｎｍ）を使用してグラジエントＨＰＬＣ法で分析した。全ての不純物について良好な分離が得られた。

【０１４８】

アミン不純物：（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－３－（７－アミノ－５－（プロピルスルファニル）－３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－３－イル）－５－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロペンタン－１，２－ジオール。これはプロセス関連分解不純物である。

【０１４９】

位置異性体不純物：（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－３－（（３－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－５－（プロピルスルファニル）－３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－７－イル）アミノ）－５－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロペンタン－１，２－ジオール。これはプロセス関連分解不純物である。

【０１５０】

アセタール不純物：２－［［（３ａＲ，４Ｓ，６Ｓ，６ａＳ）－６－［７－［［１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－シクロプロピル］アミノ］－５－（プロピルスルファニル）－３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ－［４，５－ｄ］ピリミジン－３－イル］－２，２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－３ａＨシクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］オキシ］エタン－１－オール。これはプロセス関連の不純物である。

【０１５１】

トリオール不純物：（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（７－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピルアミノ）－５－（プロピルチオ）－３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン－３－イル）シクロペンタン－１，２，３－トリオール。これはプロセス関連不純物である。

【０１５２】

４０℃、７５％ＲＨで４週間経過すると、レジオマー不純物のみがほぼ０．３％のレベルで増加することが観察された。仕様限界は０．３％である。そのため、製品の安定性をさらに最適化するために、ｐＨ７～８で調査をした。

【０１５３】

実施例３

実施例２の実験に続いて、ｐＨ７．５での保存安定性の研究を実施した。

【０１５４】

先ず、別途水中で調製したｐＨ７．５のリン酸塩緩衝液にＨＰβＣＤを溶解した。透明な溶液が得られた後、チカグレロルを一定の撹拌下に溶液に溶解した。溶液を０．２２マイクロメートルのフィルターで濾過し、ＵＳＰタイプＩの琥珀色のガラスバイアルに充填した。バイアルは栓をして保管した。製造中はN_2パージおよび光への直接曝露の回避などのあらゆる予防措置を講じた。

【０１５５】

【表４】

40℃、75%RHで保存後のチカグレロル-シクロデキストリン包接複合体の水溶液中におけるpH 4.5、5.5、6.5での安定性試験

時点		T=0			T=2週間			T=4週間		
条件		pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5	pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5	pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5
相対保持時間（分）	不純物	平均不純物含有量（%）	平均不純物含有量（%）	平均不純物含有量（%）	平均不純物含有量（%）	平均不純物含有量（%）	平均不純物含有量（%）	平均不純物含有量（%）	平均不純物含有量（%）	平均不純物含有量（%）
0.45	アミン不純物	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05
0.70	酸化不純物 1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00
0.70	酸化不純物 2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.02	0.04
0.97	トリオール不純物	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05	0.05
1.02	レジオマー不純物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.42	0.30	0.35
1.50	アセタール不純物	0.05	0.05	0.06	0.06	0.05	0.06	0.05	0.05	0.06
1.52		0.03	0.02	0.03	0.04	0.03	0.04	0.03	0.02	0.03
不純物合計（%）		0.36	0.33	0.36	0.40	0.36	0.41	0.80	0.65	0.72
総不純物 >0.05（%）		0.22	0.16	0.22	0.23	0.21	0.23	0.63	0.45	0.56

【０１５６】

【表５】

保存安定性試験の組成

	mg/ml
チカグレロル	6
HPβCD 40% w/w	452
リン酸塩緩衝液 pH 7.5	Q.S to 1 ml

【０１５７】
【表６】

pH７．５、４０℃、相対湿度７５%で保存した場合のチカグレロル－シクロデキストリン包接複合体の水溶液保存安定性試験

時点 40 ℃ 且つ 75 % RH		T=0	T=4 週間	T=8 週間	T=12週間	T=24週間
アッセイ チカグレロル (%)		104.27	104.47	102.59	102.31	104.39
相対保持時間（分）	不純物 ID	不純物 (%):	不純物 (%):	不純物 (%):	不純物 (%):	不純物 (%):
0.45	アミン不純物	0.04	0.05	0.05	0.05	0.07
0.97	トリオール不純物	0.04	0.05	0.05	0.04	0.05
1.03	位置異性体不純物	0.00	0.01	0.04	0.08	0.16
1.49	アセタール不純物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
不純物合計 (%)		0.31	0.32	0.29	0.41	0.35
総不純物 >0.05 (%)		0.11	0.14	0.15	0.23	0.33

【０１５８】
〔表６〕にまとめた安定性試験の結果から、４０℃且つ相対湿度７５％の加速保管条件下で良好な保管安定性が得られると結論付けられた。レジオマー不純物は十分に制御されており、その他の不純物は問題にならない。
【０１５９】
実施例４
さらに別の実験では、４０％ｗ／ｗ未満のＨＰβＣＤ濃度で最適化するために４０℃の加熱を適用して、透明な溶液を得るのが難しいこの濃度での目標のチカグレロル用量を溶解し易くした。
【０１６０】
〔表７〕はチカグレロルの５ｍｇ／ｍｌ濃縮液から得られた直接的な物理的安定性データおよび凝集試験（１ｍｌ希釈液に２０μｌのサンプル材料）のデータを示す。〔表７〕にはアッセイ、純度、浸透圧、ｐＨに関するデータが含まれる。
【０１６１】
【表７】

種々のＨＰβＣＤ濃度のチカグレロル５ｍｇ／ｍｌバッチの物理的安定性
データはＨＰβＣＤ　の強度でソートしたもの
デキストロースまたは生理食塩水に希釈したチカグレロル濃度：０．１ｍｇ／ｍｌ

HPβCD 濃度 (% w/w)	外観、未希釈	５%デキストロース中の外観	ＮａＣｌ０．９%中の外観
32.5	透明溶液	透明溶液	透明溶液
30.0	透明溶液	透明溶液	濁り
27.5	４０℃に加熱後透明	透明溶液	濁り
25.0	４０℃に加熱後透明	透明溶液	濁り
22.5	４０℃に加熱後透明	透明溶液	濁り

【０１６２】
生理食塩水で希釈した場合は物理的安定性が悪かったため、５ｍｇ／ｍｌチカグレロル製剤では３２．５％ｗ／ｗＨＰβＣＤを選択した。未希釈の濃縮液は、ＨＰβＣＤ濃度が

２２．５％ｗ／ｗと低くても冷蔵庫内で安定していた。この濃度ではほぼ等張の製剤が得られた。

【０１６３】

結論として、５～１５ｍｇ／ｍｌのチカグレロルは２０～４０％ｗ／ｗの濃度範囲のＨＰβＣＤで加熱せずに溶解可能になる。低濃度のＨＰβＣＤ、例えば１５～２０％ｗ／ｗでも加熱して透明な溶液にすることで良好な溶解性を得ることができた。

【０１６４】

注射または静脈内投与に適した濃度の透明で保存安定性のあるチカグレロル溶液を得るには少なくとも１５％ｗ／ｗのＨＰβＣＤが必要であった。

【０１６５】

実施例５

実施例４で得られた結果から、賦形剤（excipients）の濃度は、結果として得られるチカグレロル溶液が高張性になるような濃度であることが分かる。いくつかのバッチの浸透圧とｐＨとをチェックした。各溶液は１９ｍＭリン酸塩緩衝液とｐＨ７．５を有する。結果は〔表８〕に示す。

【０１６６】

【表８】

希釈されていないバッチのｐＨと浸透圧の測定

HPBCD 濃度 (% w/w)	アッセイ (%)	総不純物 (%)	pH 未希釈	浸透圧 未希釈 (mOsm/kg)
32.5	99.26	0.41	7.68	813
30.0	107.64	0.44	7.74	638
27.5	104.27	0.42	7.69	549
25.0	103.23	0.41	7.69	493
22.5	98.15	0.39	7.67	392

【０１６７】

適切な希釈剤を探すために希釈試験を実施した。

【０１６８】

種々の量のＨＰβＣＤを含む５ｍｇ／ｍｌチカグレロル－シクロデキストリン溶液を生理食塩水、５％デキストロース溶液またはリンゲル乳酸溶液で希釈した。安定性をスクリーニングした。デキストロースまたは生理食塩水に希釈した場合のチカグレロル濃度：０．１ｍｇ／ｍｌの結果を〔表９〕にまとめて示す。

【０１６９】

【表９】

希釈液テスト

HPβCD濃度 (% w/w)	外観 、未希釈	５％デキストロース中の外観	ＮａＣｌ ０．９％中の外観
32.5	透明溶液	透明溶液	透明溶液
30.0	透明溶液	透明溶液	濁り
27.5	４０℃に加熱後透明	透明溶液	濁り
25.0	４０℃に加熱後透明	透明溶液	濁り
22.5	４０℃に加熱後透明	透明溶液	濁り

【０１７０】

さらに、緩衝液の濃度がｐＨと浸透圧に及ぼす影響についてのスクリーニングを実施した。結果は〔表１０〕にまとめて示す。

【０１７１】

【表１０】

緩衝液の濃度がpH、浸透圧、分析値、不純物に及ぼす影響

リン酸塩緩衝液pH 7.5濃度 (mM)	pH サンプル	pH プラセボ	浸透圧 サンプル (mOsm/kg)	浸透圧 プラセボ (mOsm/kg)	アッセイ (%)	不純物総量 (%)
19	7.70	7.71	758	790	102.58	0.42
10	7.69	7.72	724	692	102.98	0.42
5	7.66	7.73	703	725	100.49	0.40
0.19	7.18	7.45	809	771	102.23	0.42

【０１７２】

ｐＨ７．５のリン酸塩緩衝液は異なる各緩衝液濃度で浸透圧にほとんど影響がないという結論が出た。緩衝液濃度０．１９ｍＭの場合を除いて、緩衝強度は弱すぎるためｐＨが変化した。

【０１７３】

実施例６

さらに別の実施例では、粒子サイズが溶解度に与える影響をテストした。

チカグレロル有効成分の２つの異なる粒子サイズ（５．５マイクロメートルと１５マイクロメートル）をスクリーニングした。ｐＨと浸透圧は影響を受けなかった。〔表１１〕のまとめに示すように粒子が小さいほど溶解時間が短くなる。

【０１７４】

微粉化（micronized）チカグレロルは溶解時間を大幅に改善する。従って、Ｄ９０が１０マイクロメートル未満の微粉化チカグレロルが望ましい。ここで使用する「Ｄ９０」という用語は、存在する粒子の少なくとも９０％が目標粒子サイズよりも小さいサイズであることを意味する。ただし、チカグレロルの入力粒子サイズ分布（ＰＳＤ）にばらつきがある可能性があり、チカグレロルの溶解速度に影響を与えることが理解される。

【０１７５】

【表１１】

粒子サイズの影響

粒子分布 ,D90 (0.9)	溶解時間	pH	浸透圧 (mOsm/kg)
5.5μm, 微粉化	33 分	7.68	751
15μm, 非微粉化	125 分	7.70	753

【０１７６】

実施例７

静脈内投与用溶液のＨＰβＣＤ濃度およびｐＨを最適化するために、１２週／３か月の安定性試験を実施した。ｐＨ７～８で５ｍｇ／ｍｌチカグレロルを含む３２．５％ｗ／ｗＨＰβＣＤの組成物を調製し、保管し、その安定性を定期的にテストした。

３つの異なるｐＨ（７、７．５、８）での安定性プロファイルの比較を以下のように実施した。３つの製剤で全ての製造プロセスは緩衝液の濃度を１９ｍＭに一定に保った。結果は〔表１２〕～〔表１４〕にまとめて示す。

【０１７７】

【表１２】

不純物　　琥珀色のガラスバイアルでの保存安定性- pH 7

		琥珀色 USP タイプ I			
HPβCD	40%w/w	19mM pH 7 リン酸塩緩衝液			
		T0	1M	2M	3M
	説明	透明	透明	透明	透明
	アッセイ	98.95	99.73	99.81	98.51
	pH	7.33	7.34	7.34	7.30
RRT	不純物	%	%	%	%
0.45	アミン不純物	0.04	0.04	0.04	0.06
0.97	トリオール不純物	0.05	0.02	0.04	0.04
1.03	位置異性体不純物	0.00	0.03	0.06	0.11
1.49	アセタール不純物	0.05	0.05	0.05	0.05
	合計	0.41	0.27	0.34	0.40
総不純物 >0.05 (%)		0.22	0.05	0.11	0.22

【０１７８】

【表１３】

琥珀色のガラスバイアルでの保存安定性 - pH 7.5

		琥珀色 USP タイプ I			
HPβCD	40%w/w	19mM pH 7.5 リン酸塩緩衝液			
		T0	1M	2M	3M
	説明	透明	透明	透明	透明
	アッセイ	104.27	104.47	102.59	102.31
	pH	7.40	7.50	7.48	7.55
RRT	不純物	%	%	%	%
0.45	アミン不純物	0.04	0.05	0.05	0.05
0.97	トリオール不純物	0.04	0.05	0.05	0.04
1.03	位置異性体不純物	0.00	0.01	0.04	0.08
1.49	アセタール不純物	0.05	0.05	0.05	0.05
	合計	0.31	0.32	0.29	0.41
総不純物 >0.05 (%)		0.11	0.14	0.15	0.23

【０１７９】

【表１４】

琥珀色のガラスバイアルでの保存安定性 – pH 8.0

		琥珀色 USP タイプ I			
HPβCD	40%w/w	19mM pH 8 リン酸塩緩衝液			
		T0	1M	2M	3M
	説明	透明	透明	透明	透明
	アッセイ	103.25	105.88	105.46	104.46
	pH	8.07	8.10	8.04	8.03
RRT	不純物	%	%	%	%
0.45	アミン不純物	0.04	0.05	0.05	0.07
0.97	トリオール不純物	0.06	0.03	0.05	0.05
1.03	位置異性体不純物	0.00	0.01	0.03	0.06
1.49	アセタール不純物	0.05	0.05	0.05	0.05
	合計	0.43	0.26	0.32	0.37
総不純物 >0.05 (%)		0.25	0.09	0.15	0.23

【０１８０】

上記データから、ＨＰβＣＤ中のチカグレロル溶液はｐＨ７～８の範囲で安定していると結論付けられた。

【０１８１】

実施例８

チカグレロル－シクロデキストリン包接複合体の安定性に対する包装材料の潜在的な影響を調べるために、３２．５％ｗ／ｗＨＰβＣＤを含む組成物を、上記の試験と同様の手順と予防措置で調製し、サンプルを透明なガラスバイアルと琥珀色のガラスバイアルに入れ、４０℃／７５％ＲＨの温度で保管した。結果を〔表１５〕と〔表１６〕に示す。

【０１８２】

加速貯蔵安定性試験の結果から、３か月後、２つの間に有意差は見られなかった。全てのサンプルは透明な水溶液のままであった。サンプルのｐＨは安定したままで、不純物は大幅に変化しなった。

【０１８３】

透明なガラスバイアルおよび琥珀色のガラスバイアルの両方が使用できる。

【０１８４】

シクロデキストリンを使用しないチカグレロル溶液の加速貯蔵安定性試験の結果と比較すると、良好な安定性を達成するにはシクロデキストリンの使用が重要であることは明らかである。シクロデキストリンを含まない場合、保管中に６～８種類の不純物が発生した。これらの不純物は選択した組成では見られない。

【０１８５】

【表１５】

包装の潜在的影響の調査
琥珀色の USP タイプＩガラスでの安定性

		琥珀色 USP タイプＩ ガラスバイアル			
HPβCD	32.5%w/w	5mM pH 7.5 リン酸塩緩衝液			
		T0	1M	2M	3M
	説明	透明	透明	透明	透明
	アッセイ	98.34	100.24	99.89	98.93
	pH	7.66	7.70	7.69	7.66
RRT	不純物	%	%	%	%
0.45	アミン不純物	0.04	0.04	0.04	0.06
0.97	トリオール不純物	0.04	0.02	0.04	0.05
1.03	位置異性体不純物	0.00	0.01	0.02	0.04
1.49	アセタール不純物	0.05	0.05	0.04	0.05
	合計	0.40	0.22	0.28	0.33
総不純物 >0.05 (%)		0.18	0.05	0.00	0.16

【０１８６】
【表１６】

包装の潜在的影響の調査
安定性 透明ガラスバイアル USP タイプＩ

		透明 USP タイプＩガラスバイアル			
HPβCD	32.5%w/w	5mM pH 7.5 リン酸塩緩衝液			
		T0	1M	2M	3M
	説明	透明	透明	透明	透明
	アッセイ	98.34	101.71	99.69	98.25
	pH	7.65	7.65	7.63	7.58
RRT	不純物	%	%	%	%
0.45	アミン不純物	0.04	0.04	0.04	0.06
0.97	トリオール不純物	0.05	0.03	0.05	0.05
1.03	位置異性体不純物	0.00	0.01	0.02	0.04
1.49	アセタール不純物	0.05	0.04	0.04	0.05
	合計	0.40	0.22	0.28	0.33
総不純物 >0.05 (%)		0.22	0.00	0.05	0.16

【０１８７】
驚くべきことに、チカグレロル溶液は琥珀色と透明のガラスバイアルの両方でＨＰβＣＤによって安定化できると結論付けられた。
【０１８８】
実施例９
本発明によって提供されるさらなる実施形態は〔表１７〕にまとめて示してある。チカグレロルのより高い溶解度を達成するために異なる濃度でさらなる改善を試みた。例えば４０％ｗ／ｗＨＰβＣＤでは、１３ｍｇ／ｍｌのチカグレロル溶解度も可能であった。
【０１８９】

【表１７】

６５ｍｇの用量を考慮したチカグレロル－シクロデキストリン包接複合体を含む透明な水溶液

Nr	HPβCD (% w/w)	チカグレロル (mg/ml)	最終容量 ml	HPβCD mg/ml	HPβCD g/バイアル	外観	生理食塩水の凝集 1:2	デキストロースの凝集 1:2
A	32.5	7.5	10	367.25	3.67	透明、無色	透明	透明
B	32.5	5	15	367.25	5.50	透明、無色	透明	透明
C	22.5	5	15	254.25	3.81	透明、無色	透明	透明
C	40	13	5	452	3.39	透明、無色	透明	透明
D	33	8.25	9.2	372.3	3.43	透明、無色	透明	透明
E	30	7.5	10	339	3.39	透明、無色	透明	透明

密度1.130 gm/cc

【０１９０】

調査の結果、２０～４０％ｗ／ｗＨＰβＣＤを使用すると５～１３ｍｇ／ｍｌの濃度のチカグレロル溶液が達成できることが観察された。充填内容物の容量は、必要な投与量に基づいて変更できる。

【０１９１】

驚くべきことに、少容量の５～１５ｍｇ／ｍｌのチカグレロルの目標投与量はＨＰβＣＤ％を調整することで達成でき、直ぐに注射可能な製剤の全利用可能容量にできることがことが分かった。チカグレロル投与量を５～１５ｍｌの容量に収容できることは、それが典型的なボーラス注射量であるため、非常に重要である。

【０１９２】

実施例１０

さらに別の実施例では、熱を使用せずに、ＨＰβＣＤ溶液中のチカグレロルの最大溶解度を調査した。結果は〔表１８〕にまとめた。

患者に投与されるチカグレロルの量と注射または点滴による投与によって決定されるサンプル量の制限に応じて、６５～７５ｍｇのチカグレロルを溶解するには１０ｍｌのバイアル当たり２０００～４０００ｍｇのＨＰβＣＤが必要になる。

【０１９３】

【表１８】

HPβCDの濃度、投与量、製剤の容量

HPβCD % w/w	HPβCD %w/v	mg/ml HPβCD	チカグレロル mg/ml	75 mg 投与量	HPβCD mg/バイアル	65 mg 投与量	HPβCD mg/バイアル
17	19.21	192.10	4	18.75 ml	3600	16.25 ml	3121
22.5	25.42	254.20	5	15.00 ml	3813	13 ml	3304
30	33.90	339.00	8	9.37 ml	3176	8.12 ml	2752
33	37.29	372.90	9	8.33 ml	3107	7.22 ml	2692
40	45.2	452.00	13	7.76 ml	3507	5 ml	2260

HPβCD溶液の密度 1.130 gm/cc

【０１９４】

驚くことに、〔表１８〕に示した溶液は希釈剤と相溶性があり、特に水中に５％デキストロースを含む注入液を提供する。

【０１９５】

実施例１１

本発明の別の実施形態では、調製中に溶液に適切な熱を加えることで、チカグレロルの非常に安定した透明な溶液が得られ、ＨＰβＣＤおよびチカグレロルの所望濃度の処方の完全に透明な溶液が提供される。

【０１９６】

温度と保持時間の影響を調べるために、以下の〔表１９〕の新しい組成物を調製した。

【０１９７】

【表１９】

温度の影響評価のための組成物

	mg/ml
チカグレロル	8
HPβCD 30% w/w	329
リン酸塩緩衝液　pH 7.5水に溶解	Q.S to 1 ml

【０１９８】

最初のステップでｐＨ７．５のリン酸塩緩衝液を準備し、この緩衝溶液を４０℃～４５℃に加熱した。緩衝溶液にＨＰβＣＤを連続的に混合しながら加えた。透明な溶液が得られたら、ＨＰβＣＤ溶液にチカグレロルを分散させ、透明な溶液が得られるまで混合した。バッチサイズに応じて、通常、３０分から４時間かかる。次に、この溶液を０．２２ミクロンのフィルターでろ過し、適切な透明または琥珀色のガラスバイアルに詰めた。

【０１９９】

【表２０】

45℃でのバルクホールド試験

時点 45℃でのガラスバイアルでのバルクホールド		T=1h	T=110h
アッセイ チカグレロール (%)		107.87	109.10
相対保持時間	不純物	(%)	
0.45	アミン不純物	0.05	0.07
0.97	トリオール不純物	0.04	0.05
1.33		0.07	0.03
1.47	アセタール不純物	0.04	0.04
不純物合計 (%)		0.20	0.28
総不純物 >0.05 (%)		0.12	0.11

【０２００】

【表２１】

25℃および40℃でのバルクホールド試験

密封バイアルでのバルク溶液	30 % w/w HPβCD,リン酸塩緩衝液 pH 7.5, 25 ℃ 目つ 40 ℃ 中のチカグレロール 8 mg/ml		
時点		T=1M, 25 ℃	T=1M, 40 ℃
アッセイ　チカグレロル (%)		107.22	105.16
相対保持時間	不純物	不純物平均含有量 (%)	
0.13	アミン不純物	0.06	0.06
0.96	トリオール不純物	0.01	0.00
1.03		0.02	0.02
1.07	立体異性体不純物	0.03	0.08
1.33		0.03	0.08
1.78	アセタール不純物	0.03	0.00
不純物合計 (%)		0.23	0.28
総不純物 >0.05 (%)		0.06	0.21

【０２０１】

【表２２】

30℃でのバルク保持

時点		T0	T4W
アッセイ　チカグレロール (%)		105.60	106.14
相対保持時間:	不純物	不純物 平均含有量 (%):	
0.45	アミン不純物	0.06	0.06
0.98	トリオール不純物	0.05	0.04
1.06	位置異性体不純物	0.00	0.00
1.50	アセタール不純物	0.04	0.04
不純物合計 (%)		0.21	0.21
総不純物 >0.05 (%)		0.10	0.06

【０２０２】

２５℃～４５℃の温度での保持時間の研究から、溶液を長時間加熱した後やバルクを高温に保った後でも、３０％ｗ／ｗＨＰβＣＤでもチカグレロールを安定化できることが示された。

【０２０３】

実施例１２

経口投与用の水性チカグレロール溶液

本実施例では、経口投与用に提供される水性チカグレロール製剤が示される。その組成は〔表２３〕に示した。

【０２０４】

【表２３】

経口投与用水性チカグレロル製剤の組成

成分名	機能	単位組成	
		w/v (mg/ml)	w/v (%)
チカグレロル	有効成分	5	0.5
プロピレングリコール	溶剤	114.08	11.41
メチルパラベン	防腐剤	1.80	0.18
プロピルパラベン	防腐剤	0.20	0.02
ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン	可溶化剤	300.0	30.0
スクラロース	甘味料	4.72	0.472
安息香酸ナトリウム	防腐剤	0.90	0.09
天然ペパーミントエキス	香料	0.78	0.08
天然オレンジ香料	香料	1.10	0.11
NaOH	pH 調整剤	Q.S	Q.S
精製水 適量	溶媒	To 100 ml	To 100 ml

【０２０５】
この経口液剤の製造プロセスは簡単である。防腐剤をプロピレングリコールに溶解する。ＨＰβＣＤを水に溶解し、チカグレロルを連続的に撹拌しながら加え、プロピレングリコール溶液と混合する。残りの成分を溶液に加え、ｐＨを７～８に調整する。
【０２０６】
<u>直ぐに使用できる処方</u>
<u>実施例１３</u>
すぐに使用できるチカグレロール水性組成物を作るために、いくつかの希釈チカグレロール組成物を作製し、溶解度と安定性をテストした。
【０２０７】

【表２４】

すぐに使えるチカグレロルの水中配合

	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.65 mg/ml TCG 濃度 組成 13.1	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.325 mg/ml TCG 濃度 組成 13.2	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.10 mg/ml TCG 濃度 組成 13.3
チカグレロル	65	65	65
ヒドロキシプロピル ベータ シクロデキストリン (HPβCD)	8000	16000	16000
水	100 ml	200 ml	650 ml
pH	7.33	7.40	7.57
浸透圧 (mOsmol/kg)	96	90	22
透明度	透明溶液	透明溶液	透明溶液

【０２０８】

【表２５】

すぐに使える水性リン酸塩緩衝液中のチカグレロルの組成

	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.65 mg/ml TCG 濃度 組成 13.4	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.325 mg/ml TCG 濃度 組成 13.5	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.10 mg/ml TCG 濃度 組成 13.6
チカグレロル	65	65	65
ヒドロキシプロピル ベータ シクロデキストリン (HPβCD)	8000	16000	16000
リン酸塩緩衝液 pH 7.5 (10mM 緩衝液)	100 ml	200 ml	650 ml
pH	7.58	7.45	7.6
浸透圧 (mOsmol/kg)	105	220	280
透明度	透明溶液	透明溶液	透明溶液

【０２０９】

【表２６】

希釈生理食塩水に溶解したすぐに使用できるチカグレロル組成物

	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.65 mg/ml TCG 濃度 組成 13.7	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.325 mg/ml TCG 濃度 組成 13.8	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.10 mg/ml TCG 濃度 組成 13.9
チカグレロル	65	65	65
ヒドロキシプロピル ベータ シクロデキストリン (HPβCD)	8000	16000	16000
生理食塩水 (0.9 w/v % Nacl 水中)	100 ml	200 ml	650 ml
pH	6.57	6.6	6.90
浸透圧 (mOsmol/kg)	518	415	314
透明度	透明溶液	透明溶液	透明溶液

【０２１０】

【表２７】

すぐに使用できるデキストロース溶液中のチカグレロルの組成

	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.65 mg/ml TCG 濃度 組成 13.10	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.325 mg/ml TCG 濃度 組成 13.11	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 0.10 mg/ml TCG 濃度 組成 13.12
チカグレロル	65	65	65
ヒドロキシプロピル ベータ シクロデキストリン (HPβCD)	8000	16000	16000
デキストロース 5 w/v %	100 ml	200 ml	650 ml
pH	5.12	5.6	6.61
浸透圧 (mOsmol/kg)	512	425	336
透明度	透明溶液	透明溶液	透明溶液

【０２１１】

【表２８】

	RTU 輸液製剤 mg/ボトル 2 mg/ml TCG 濃度 組成 13.13
チカグレロル	65
ヒドロキシプロピル ベータ シクロデキストリン (HPβCD)	3000
デキストロース5 w/v %	30 ml
pH	7.05
浸透圧 (mOsmol/kg)	674
透明度	透明溶液

【０２１２】

すぐに使用できる輸液製剤の製造プロセス

すぐに使用できる溶液を製造する製造プロセスは以下の通り。いずれの場合も、前述の溶媒を準備し、ビーカーに入れて４０℃に加熱し、次に、ＨＰβＣＤを加えて撹拌しながら透明な溶液を得る。その後、活性成分のチカグレロールを４０℃で一定時間撹拌しながら加え、透明な溶液を得る。この溶液を０．２２ミクロンのフィルターでろ過し、滅菌ガラス瓶または輸液バッグに無菌充填する。

【０２１３】

すぐに使用できる安定したチカグレロール溶液の輸液にするためには２４ｍｇ／ｍｌ～３５０ｍｇ／ｍｌのＨＰβＣＤが必要であった。必要なシクロデキストリンの量は対象となる輸液媒体の容量によって異なる。

【０２１４】

チカグレロールは水に溶けない活性成分である。希釈水溶液に含まれる量が多いほど、沈殿する傾向が強くなる。チカグレロルの希釈係数が３０ｍｌから１００ｍｌ、さらに２００ｍｌに増加すると、シクロデキストリンをそれに比例して増やす必要がある。ただし、６５０ｍｌ以上の容量の場合、１６ｇのシクロデキストリンでチカグレロルを水溶液に保持するのに十分であることが分かった。

【０２１５】

有機共溶媒、界面活性剤またはその他の可溶化剤は使用されていないことに注意されたい。

【０２１６】

濃縮チカグレロル溶液から開始する代替調製方法

６５ｍｇ／バイアルのチカグレロルと約３ｇのＨＰβＣＤを含む８ｍｌのバイアル１本を２５ｍｌの５ｗ／ｖ％のデキストロースで希釈することで最終容量が３３ｍｌの透明な溶液を得ることができる。

【０２１７】

しかし、濃縮チカグレロル溶液の希釈剤として０．９ｗ／ｖ％のＮａＣｌ溶液を使用した場合には、これは不可能であった。

【０２１８】

このことは濃縮チカグレロール水性組成物を他の薬剤と混合する医療処置において重要である。チカグレロールが沈殿し、その組み合わせ製品が静脈内投与に適さなくなる可能性がある。

【０２１９】

チカグレロールの代替溶解剤

実施例１４

チカグレロールの溶解剤としてビタミンＥ　ＴＰＧＳを使用して水性チカグレロール溶液を調製した。水溶性ビタミンＥ　ＴＰＧＳを水に加えて、２．５、５．０、１０．０ｗ／ｖ％の異なる濃度の水性ビタミンＥ　ＴＰＧＳ溶液を得た。４５℃＋／－５℃の温度に保たれたこれらの溶液にチカグレロールを少しずつ加えた。

【０２２０】

【表２９】

チカグレロールの溶解剤としてビタミンＥTPGSを含むチカグレロール水溶液

処方	添加したチカグレロールの重量 (mg)	容量 (mL)	濃度 (mgチカグレロール/ml)
2,5％ビタミンE TPGS	30	50	0,600
5,0％ビタミンE TPGS	30	50	0,600
10,0％ビタミンE TPGS	30	50	0,600

【０２２１】

次に、各希釈液２０ｍｌを第２段階の試験で使用した。各希釈液２０ｍｌに１０ｍｇのチカグレロールを加えた。溶解に時間がかかる場合は、５ｍｇに減らした。

【０２２２】

【表３０】

チカグレロールの可溶化剤としてビタミンＥTPGSを含む水性チカグレロール溶液

処方	添加したチカグレロールの重量 (mg)	表29の 0,6 mg/ml チカグレロール溶液の容量 (mL)	濃度 (mgチカグレロール/ml)
2,5％ビタミンE TPGS	220	20	11,600 (232/20)
5,0％ビタミンE TPGS	286	20	14,900 (298/20)
10,0％ビタミンE TPGS	384	20	19,800 (396/20)

【０２２３】

次のことが観察された：

１０ｍｇのチカグレロールは５～１０分後に溶解した。

２．５％ビタミンＥ　ＴＰＧＳ溶液、１１．６ｍｇ／ｍｌで飽和、

５．０％ビタミンＥ　ＴＰＧＳ溶液、１４．９ｍｇ／ｍｌで飽和、

１０．０％ビタミンＥ　ＴＰＧＳ　溶液、１９．８ｍｇ／ｍｌで飽和。

【０２２４】

得られたチカグレロル水溶液は４０℃且つ７５％相対湿度または２５℃且つ６０％相対湿度で少なくとも３か月間保存できる。

【０２２５】

溶解性は有るが、保存安定性は不十分

ポリエチレングリコールはチカグレロルを溶解できるが、ポリエチレングリコールは分解し易く、不純物が生じる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/063071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/69 A61K31/4985 A61P9/00 A61P9/10
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, 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 2010/291056 A1 (MOSHER GEROLD L [US] ET AL) 18 November 2010 (2010-11-18)	1-8,14, 17-24, 27-29, 34,36,38
A	paragraph [0094] - paragraph [0095]; claims 1, 12, 17-34 paragraph [0078]	9-13,15, 16,25, 26, 30-33, 35,37
A	CN 110 917 167 A (HENAN TIANSHENG TAIFENG MEDICINE TECH CO LTD) 27 March 2020 (2020-03-27) claims 1, 7-10	1-38
A	WO 2021/096444 A1 (SANTA FARMA ILAC SANAYI A S [TR]) 20 May 2021 (2021-05-20) claims 1-12	1-38

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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	Date of mailing of the international search report
18 September 2023	28/09/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Jetter, Sonya

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/063071

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NA YOUNG-GUK ET AL: "Development and evaluation of TPGS/PVA-based nanosuspension for enhancing dissolution and oral bioavailability of ticagrelor", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER, NL, vol. 581, 31 March 2020 (2020-03-31), XP086149829, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2020.119287 [retrieved on 2020-03-31]	1
A	paragraph [02.4]	2-38

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/063071

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010291056 A1	18-11-2010	CA 2761455 A1	18-11-2010
		CN 102625658 A	01-08-2012
		CN 104606681 A	13-05-2015
		DK 3100728 T3	17-02-2020
		EP 2429291 A1	21-03-2012
		EP 3100728 A1	07-12-2016
		ES 2588759 T3	04-11-2016
		ES 2769949 T3	29-06-2020
		HK 1210420 A1	22-04-2016
		HU E047755 T2	28-05-2020
		JP 5808739 B2	10-11-2015
		JP 5996063 B2	21-09-2016
		JP 2012526849 A	01-11-2012
		JP 2016026174 A	12-02-2016
		KR 20120026518 A	19-03-2012
		KR 20170063988 A	08-06-2017
		KR 20180117205 A	26-10-2018
		KR 20190071006 A	21-06-2019
		PL 3100728 T3	18-05-2020
		PT 3100728 T	21-02-2020
		US 2010291056 A1	18-11-2010
		US 2013012534 A1	10-01-2013
		US 2015005341 A1	01-01-2015
		US 2017007586 A1	12-01-2017
		WO 2010132711 A1	18-11-2010
CN 110917167 A	27-03-2020	NONE	
WO 2021096444 A1	20-05-2021	EP 4058025 A1	21-09-2022
		WO 2021096444 A1	20-05-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
A61K	*47/40*	*(2006.01)*	A61K	47/40	
A61K	*47/22*	*(2006.01)*	A61K	47/22	
A61K	*9/08*	*(2006.01)*	A61K	9/08	
A61K	*47/02*	*(2006.01)*	A61K	47/02	
A61K	*47/26*	*(2006.01)*	A61K	47/26	

,NA,RW,SD,SL,ST,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,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Fターム（参考）

DD23 DD26Z DD59E DD67 EE39E FF15 FF36 FF63 GG45 GG46

4C086 AA01 AA02 CB05 DA17 MA02 MA05 MA17 MA66 NA03 NA05 ZA36 ZA51