

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6445591号
(P6445591)

(45) 発行日 平成30年12月26日 (2018.12.26)

(24) 登録日 平成30年12月7日 (2018.12.7)

(51) Int. Cl. F I

A 6 1 K 31/436	(2006.01)	A 6 1 K 31/436
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06

請求項の数 20 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-569114 (P2016-569114)	(73) 特許権者	516243434
(86) (22) 出願日	平成27年2月13日 (2015.2.13)		ドラッグビリティ テクノロジーズ アイ
(65) 公表番号	特表2017-505822 (P2017-505822A)		ビー ホールディングカンパニー リミテ
(43) 公表日	平成29年2月23日 (2017.2.23)		イド
(86) 国際出願番号	PCT/IB2015/051086		マルタ国, ビーケーアール 4013, ス
(87) 国際公開番号	W02015/121836		ワター, タワー ストリート, タワー ビ
(87) 国際公開日	平成27年8月20日 (2015.8.20)		ジネス センター
審査請求日	平成29年1月19日 (2017.1.19)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	P1400075		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成26年2月14日 (2014.2.14)	(74) 代理人	100077517
(33) 優先権主張国	ハンガリー (HU)		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】 シロリムス及びその誘導体の複合体、それらの調製方法ならびにそれらを含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a) シロリムス又はその塩の群から選択される活性化化合物；
 b) 複合化剤 (complexing agent) としてのポリビニルピロリドン；並びに
 c) 薬学的に許容される賦形剤としてラウリル硫酸ナトリウム、

を含む安定な複合体であって、

生理学的関連媒体 (physiological relevant media) に即時に再分散可能であり、かつ以下の特性：

- a) 50 nm と 600 nm との間の範囲の粒子サイズを有する；及び
 b) 少なくとも 1 ヶ月間に亘って少なくとも 2.0×10^{-6} cm / s の P A M P A 透過性を有する、を有し、
 ここで、前記ポリビニルピロリドンが、PVP40、PVPK90、PVP10、及びPVPK12からなる群より選択される、複合体。

【請求項 2】

前記粒子サイズが 50 nm と 200 nm との間の範囲である、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 3】

前記複合化剤がポリビニルピロリドンである、請求項 1 又は 2 に記載の複合体。

【請求項 4】

1 又は複数の追加の活性薬剤をさらに含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の複

合体。

【請求項 5】

前記追加の活性薬剤が、腎移植を受けた患者における臓器拒絶反応の予防に、乾癬、結節性硬化症に関連した顔面血管線維腫 (facial angiofibromas)、パート・ホッグ・デュベ症候群 (Birt-Hogg-Dube Syndrome) に見られる線維毛包腫 (fibrofolliculomas)、慢性びらん性口腔扁平苔癬、早期皮膚 T 細胞リンパ腫、自己免疫アクティブ前部ぶどう膜炎 (Autoimmune Active Anterior Uveitis)、ドライアイ症候群、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、非感染性ぶどう膜炎、毛細血管拡張症、炎症性皮膚疾患 (皮膚炎、乾癬、扁平紅色苔癬)、先天性爪甲硬厚症の治療に、ならびに血管新生経路抑制に有用な薬剤の群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の複合体。

10

【請求項 6】

ポリビニルピロリドンである複合化剤、及びラウリル硫酸ナトリウムである薬学的に許容される賦形剤を、複合体の総重量に基づいて 1.0 重量% から 95.0 重量% の範囲の総量で含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 7】

薬学的に許容される溶媒中の、シロリムス又はその塩と、複合化剤としてのポリビニルピロリドンとの溶液を、貧溶媒としてラウリル硫酸ナトリウムを含有する水溶液と連続流混合するステップを含むと共に、前記ポリビニルピロリドンが、PVP 40、PVP K 90、PVP 10、及び PVP K 12 からなる群より選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の複合体の調製方法。

20

【請求項 8】

連続フロー装置で行われる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記連続フロー装置がマイクロ流体装置である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記薬学的に許容される溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、及びそれらの組み合わせの群から選択される、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記薬学的に許容される溶媒がメタノールである、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 12】

前記溶媒及び水性溶媒が互いに混和性であり、かつ、該水性溶媒が最終溶液の 0.1 から 99.9 重量% を占める、請求項 7 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

薬学的に許容される担体とともに、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の複合体を含有する医薬組成物。

【請求項 14】

経口、経肺、直腸、結腸、非経口、嚢内、腔内、腹腔内、眼内、耳内、局所、頬側、経鼻、又は局所投与に適している、請求項 13 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 15】

経口及び局所投与に適している、請求項 13 又は 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

腎移植を受けた患者における臓器拒絶反応の予防における、乾癬、結節性硬化症に関連した顔面血管線維腫、パート・ホッグ・デュベ症候群に見られる線維毛包腫、慢性びらん性口腔扁平苔癬、早期皮膚 T 細胞リンパ腫、自己免疫アクティブ前部ぶどう膜炎、ドライアイ症候群、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、非感染性ぶどう膜炎、毛細血管拡張症、炎症性皮膚疾患 (皮膚炎、乾癬、扁平紅色苔癬)、先天性爪甲硬厚症の治療における、及び血管新生経路抑制における使用のための、請求項 13 から 15 のいずれか一項に記載の医

50

薬組成物。

【請求項 17】

ラパミューンと比較してシロリムスの治療上有効な投与量を減少させるための、請求項 13 から 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

腎移植を受けた患者における臓器拒絶反応の予防のための、乾癬、結節性硬化症に関連した顔面血管線維腫、パート・ホッグ・デュベ症候群に見られる線維毛包腫、慢性びらん性口腔扁平苔癬、早期皮膚T細胞リンパ腫、自己免疫アクティブ前部ぶどう膜炎、ドライアイ症候群、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、非感染性ぶどう膜炎、毛細血管拡張症、炎症性皮膚疾患（皮膚炎、乾癬、扁平紅色苔癬）、先天性爪甲硬厚症の治療のための、及び血管新生経路抑制のための薬剤の製造における、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の複合体の使用。

10

【請求項 19】

以下、

a) 10 ~ 40 重量%のシロリムス又はその塩；

b) 20 ~ 80 重量%のポリビニルピロリドン；及び

c) 5 ~ 50 重量%のラウリル硫酸ナトリウム、

を含む安定な複合体であって、

50 nmと600 nmとの間の範囲の制御された粒子サイズを有し、

ここで、前記ポリビニルピロリドンが、PVP 40、PVP K 90、PVP 10、及び PVP K 12 からなる群より選択される、複合体。

20

【請求項 20】

前記粒子サイズが50 nmと200 nmとの間である、請求項 19 に記載の複合体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、活性化合物としてシロリムス又はそれらの誘導体を含む、制御された粒子サイズ、増加した見かけの溶解度及び増加した溶出速度を有する安定な複合体であって、腎移植を受けた患者における臓器拒絶反応の予防に、乾癬、結節性硬化症に関連した顔面血管線維腫 (facial angiofibromas)、パート・ホッグ・デュベ症候群 (Birt-Hogg-Dube Syndrome) に見られる線維毛包腫 (fibrofolliculomas)、慢性びらん性口腔扁平苔癬、早期皮膚T細胞リンパ腫の治療、自己免疫アクティブ前部ぶどう膜炎 (Autoimmune Active Anterior Uveitis)、ドライアイ症候群、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、非感染性ぶどう膜炎、毛細血管拡張症、炎症性皮膚疾患（乾癬及び扁平紅色苔癬を含む皮膚炎）、先天性爪甲硬厚症の治療に、及び血管新生経路の抑制に有用である複合体を対象とする。より具体的には、本発明の複合体は、増加した見かけの溶解度、透過性、ならびに、投与量の減少を可能にすることになる24時間で著しく向上された曝露、より速い t_{max} 、より高い C_{max} 及びより高いトラフ濃度を含む強化された生物学的性能を有する。さらに、本発明の複合体は、経皮及び他の局所適用のための液体ベースの製剤の開発を可能にする、再分散溶液として例外的な安定性を有する。本発明はまた、本発明に係る複合体を処方し及び製造する方法、それを含有する医薬組成物、その使用、ならびに複合体及びその組成物を使用する治療の方法に関する。

30

40

【背景技術】

【0002】

発明の背景

シロリムスは、ストレプトマイセス・ハイグロスコピカス (Streptomyces hygroscopicus) によって産生される大環状ラクトンである。シロリムス (ラパマイシンとしても知られる) の化学名は、(3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 1

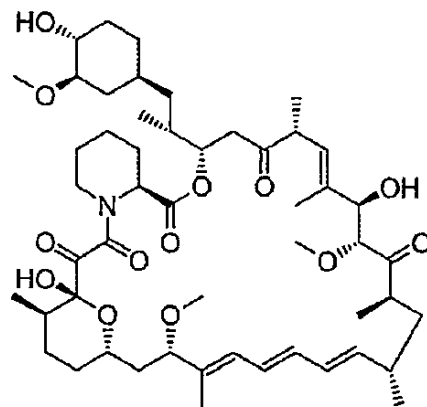
50

2 R, 14 S, 15 E, 17 E, 19 E, 21 S, 23 S, 26 R, 27 R, 34 a S) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34 a - ヘキサデカヒドロ - 9, 27 - ジヒドロキシ - 3 - [(1 R) - 2 [(1 S, 3 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシシクロヘキシル] - 1 - メチルエチル] - 10, 21 - ジメトキシ 6, 8, 12, 14, 20, 26 - ヘキサメチル - 23, 27 - エポキシ - 3 H - ピリド [2, 1 - c] [1, 4] オキサアザシクロヘントリコンチン 1, 5, 11, 28, 29 (4 H, 6 H, 31 H) - ペントンである。その分子式は $C_{51}H_{79}NO_{13}$ であり、その分子量は 914.2 である。シロリムスの構造式を以下に示す。

【 0003 】

10

【 化 1 】



20

【 0004 】

シロリムスは白からオフホワイトの粉末であり、水に不溶性であるが、ベンジルアルコール、クロロホルム、アセトン及びアセトニトリルに溶けやすい。

【 0005 】

30

ラパミューンは、1 mg / mL のシロリムスを含有する経口溶液として投与に利用可能である。ラパミューンは、0.5 mg のシロリムスを含有する黄褐色で三角形の錠剤として、1 mg のシロリムスを含有する白色で三角形の錠剤として、及び 2 mg のシロリムスを含有する黄色からベージュの三角形の錠剤としても利用可能である。ラパミューン経口溶液中の賦形剤は Phosal 50 PG (登録商標) (ホスファチジルコリン、プロピレングリコール、モノ - 及びジ - グリセリド、エタノール、大豆脂肪酸、及びパルミチン酸アスコルビル) ならびにポリソルベート 80 である。ラパミューン経口溶液は 1.5 % ~ 2.5 % のエタノールを含む。

【 0006 】

ラパミューン錠剤中の賦形剤は、スクロース、ラクトース、ポリエチレングリコール 8000、硫酸カルシウム、微結晶セルロース、医薬グレーズ (pharmaceutical glaze)、タルク、二酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ポロキサマー 188、ポリエチレングリコール 20,000、モノオレイン酸グリセリル、カルナバワックス、dl - アルファトコフェロール、及びその他の成分を含む。0.5 mg 及び 2 mg の有効成分含量は、黄色 (第二鉄) 酸化鉄及び茶色の鉄 (第二鉄) 酸化物も含む。

40

【 0007 】

シロリムスは、他の免疫抑制剤と異なるメカニズムによって、抗原及びサイトカイン (インターロイキン [IL] - 2、IL - 4、及び IL - 15) 刺激にตอบสนองして起こる T リンパ球の活性化及び増殖を阻害する。シロリムスは抗体産生も阻害する。細胞内で、シロ

50

リムスはイムノフィリン、FK結合タンパク質-12(FKBP-12)に結合し、免疫抑制複合体を生成する。シロリムス:FKBP-12複合体はカルシニューリン活性には影響を与えない。この複合体は、重要な調節キナーゼである哺乳類のラパマイシンの標的(mammalian Target Of Rapamycin)(mTOR)、に結合し、その活性を阻害する。この阻害は、細胞周期のG1からS期への進行を阻害し、サイトカイン誘導T細胞増殖を抑制する。

【0008】

実験モデルにおける研究は、シロリムスが、マウス、ラット、ブタ及び/又は霊長類において、同種移植片(腎臓、心臓、皮膚、脾臓、小腸、膵管、十二指腸、及び骨髄)の生着を延長することを示す。シロリムスはラットにおいて心臓及び腎臓の同種移植片の急性拒絶を逆転させ、事前に感作された(presensitized)ラットにおいて移植片の生着を延長する。いくつかの研究では、シロリムスの免疫抑制効果は治療の中止後6ヶ月まで続く。この寛容化効果はアロ抗原特異的である。

10

【0009】

自己免疫疾患のげっ歯類モデルでは、シロリムスは、全身性エリテマトーデス、コラーゲン誘導関節炎、自己免疫性I型糖尿病、自己免疫性心筋炎、実験的アレルギー性脳脊髄炎、移植片対宿主病、及び自己免疫性ぶどう膜網膜炎に関連する免疫介在性の事象を抑制する。

【0010】

乾癬の治療における局所的なシロリムスの使用は、Br J Dermatol、152(4):758-64(2005)においてAD Ormerodらによって公表された。これは2005年に公表された研究であり、臨床スコアにおける著しい減少を発見したが、プラークの厚さ及び紅斑の測定値は著しい改善を示さなかった。局所的に適用されたシロリムスは正常な皮膚に浸透し、いくらかの抗乾癬及び免疫抑制活性を有し得ると結論付けられた。

20

【0011】

多数の文献、例えばB Madke、Indian Dermatol Online J、4(1):54-57(2013)は、結節性硬化症に関連した顔面血管線維腫を治療するために用いられる即席製剤に利用可能である。様々な研究者は、局所的に適用されるシロリムスが、許容される化粧品の結果により顔面血管線維腫の軽減を引き起こすことを示した。局所使用が中止されると腫瘍が再発する。シロリムスの検出可能な全身吸収(>1.0ng/mL)は見られなかった。実質的なプラセボ対照第2相試験が現在進行中である。

30

【0012】

慢性びらん性口腔扁平苔癬における局所シロリムス対局所ベタメタゾンの有効性の研究は、76人の患者のプロトコル適合(per protocol)の中間解析及び登録の難しさによって終了した。局所シロリムスがバート・ホッグ・デュベ症候群に見られる線維毛包腫(まれな遺伝性疾患)に対する有効な治療であるかどうかを試験する臨床試験が行われており、結果は現在評価中である。未だ対象を募集し始めていない、早期皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)における局所シロリムスの使用の小規模な非盲検試験(open label study)がある。自己免疫アクティブ前部ぶどう膜炎の治療のための結膜下シロリムスの小規模な(5人の対象)試験は、結膜下シロリムスが耐容性良好であることを示し、慢性前部ぶどう膜炎を有する患者の活動性炎症に対する治療として有望であった。網膜疾患の治療のための眼へのシロリムスの局所送達に関するいくつかの有望な出版物がある。DE-109、シロリムスの硝子体内製剤は、ドライアイ症候群、加齢黄斑変性、及び糖尿病黄斑浮腫において試験された。DE-109は現在、アクティブ非感染性ぶどう膜炎を有する患者において第3相試験で評価されている(www.clinicaltrials.gov)。

40

【0013】

Lasers Surg Med、44(10):796-804(2012)に記

50

載されたように、1%シロリムスの局所適用は血管新生経路を抑制し、従って光凝固された血管の再生及び血行再建を減らすことができる。

【0014】

局所シロリムスは、初期相の試験で先天性爪甲硬厚症（まれな爪の先天性障害）において評価されている。局所製剤は、より初期の試験において経口ラバマイシンに見られた副作用を回避するために、ファイザー（Pfizer）とトランスダーム・インク（TransDerm, Inc）との契約を通じて開発されている。

【0015】

炎症性皮膚疾患（乾癬及び扁平紅色苔癬を含む皮膚炎）を治療するための局所シロリムスの使用は、カナダ国特許出願公開第2078379号明細書の特許出願に記載される。

10

【0016】

ラバミューン経口溶液の投与後に、シロリムスのピーク濃度までの平均時間（ t_{max} ）は、健康な対象及び腎移植患者においてそれぞれ約1時間及び2時間であった。シロリムスの全身アベイラビリティは低く、ラバミューン経口溶液の投与後に約14%であると推定された。健康な対象では、錠剤の投与後のシロリムスの平均生物学的利用能は、溶液と比較して約27%高い。シロリムス錠剤は溶液と生物学的同等ではない。しかしながら、2mgの用量レベルで臨床的同等性は実証された。安定した腎移植患者へのラバミューン経口溶液の投与後のシロリムス濃度は、 $3 \sim 12 \text{ mg} / \text{m}^2$ で用量比例性である。

【0017】

シロリムス濃度の変動を最小限にするために、ラバミューン経口溶液及び錠剤の両方は食事の有無にかかわらず一貫してとられるべきである。健康な対象では、高脂肪食（ 861.8 kcal 、脂肪から 54.9% の kcal ）は、シロリムスの平均総曝露量（AUC）を絶食時と比較して23から35%まで増加させた。平均シロリムス C_{max} に対する食事の影響は、評価されたラバミューンの剤形によって一貫していなかった。

20

【0018】

シロリムスの平均（ $\pm \text{SD}$ ）血液対血漿比は安定した同種腎移植患者において 36 ± 18 であって、シロリムス是有形血液成分に広範囲に分配されることを示した。シロリムスの平均の分布の容積（ V_{ss} / F ）は $12 \pm 8 \text{ L} / \text{kg}$ である。シロリムスはヒト血漿タンパク質に広く結合し（約92%）、主に血清アルブミン（97%）、1-酸性糖タンパク、及びリポタンパク質である。

30

【0019】

シロリムスはCYP3A4及びP-gp両方の基質である。シロリムスは腸壁及び肝臓において広範囲に代謝され、小腸の腸細胞から腸管内腔への対向輸送を受ける。CYP3A4及びP-gpの阻害剤はシロリムス濃度を上昇させる。CYP3A4及びP-gpの誘導剤はシロリムス濃度を低下させる。シロリムスはO-脱メチル化及び/又は水酸化によって広範に代謝される。水酸化、脱メチル、及び水酸化脱メチルを含む、7つ（7）の主要な代謝物が全血中に同定される。これら代謝物の一部は血漿、糞、及び尿試料中においても検出可能である。シロリムスはヒト全血中の主要な成分であり、免疫抑制活性の90%超に關与する。

【0020】

健康なボランティアにおける $[^{14}\text{C}]$ シロリムス経口溶液の単回投与後に、放射能の大部分（91%）は糞から回収され、ごく少量（2.2%）が尿中に排泄された。安定した腎移植患者における反復投与後のシロリムスの平均 $\pm \text{SD}$ の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約 62 ± 16 時間であると推定された。

40

【0021】

シロリムスは当初、経口懸濁液として市販されていた。それは冷蔵を必要とし、投与前に水又はオレンジジュースと混合することを必要とした。患者のコンプライアンスを高めるために錠剤処方が開発され、薬物ナノ結晶を含んだ。薬物の粒子サイズの減少は、経口溶液と比較して23～27%高い生物学的利用能をもたらした。得られた利益にもかかわらず、錠剤処方の経口生物学的利用能は未だ低い（14%）。シロリムス濃度の変動を最

50

小限にするために、ラパミューン経口溶液及び錠剤の両方は食事の有無にかかわらず一貫してとられるべきである。また、現在の製造方法は複雑であり、かつ費用がかかる。

【0022】

先の従来のシロリムス製剤及び使用可能な薬物送達システムに関連した問題を克服するために、シロリムス又はその誘導体及び複合化剤 (complexing agent) 及び薬学的に許容される賦形剤の新規な複合体製剤であって、増加した見かけの溶解度、瞬時の溶出、増加した透過性、ならびに、投与量の減少を可能にすることになる24時間で著しく向上された曝露、より速い t_{max} 、より高い C_{max} 及びより高いトラフ濃度を含む強化された生物学的性能を特徴とする、複合体製剤を開発した。さらに、本発明の複合体は、経皮及び他の局所適用のための液体ベースの製剤の開発を可能にする、再分散溶液として例外的な安定性を有する。

10

【0023】

様々な戦略がこれらの問題を克服しようとするために使用された。例えば、米国特許出願公開第2010/0098770号明細書、国際公開第2007/091059号、米国特許出願公開第2013/0150397号明細書、米国特許出願公開第2009/0068266号明細書、国際公開第2010/130982号、国際公開第2006/101972号、国際公開第2007/079560号、欧州特許出願公開第2522338号明細書、米国特許出願公開第2010/0183728号明細書、米国特許出願公開第2008/0138405号明細書、米国特許出願公開第2013/0280336号明細書、米国特許出願公開第2013/0039951号明細書、米国特許出願公開第2009/0130210号明細書、国際公開第2013/022201号、米国特許出願公開第2008/0176888号明細書、国際公開第2008/022557号、米国特許第6565859号明細書、米国特許第6239102号明細書、国際公開第2011/135580号、国際公開第2006/094507号、国際公開第2011/128910号、欧州特許出願公開第1781671号明細書、米国特許出願公開第2011/0009325号明細書、欧州特許出願公開第2575889号明細書、欧州特許出願公開第1273288号明細書、欧州特許出願公開第0650357号明細書、欧州特許出願公開第1670437号明細書、欧州特許出願公開第1871343号明細書、欧州特許出願公開第2480207号明細書、米国特許出願公開第2011/0076308号明細書、米国特許出願公開第2006/0251710号明細書、欧州特許出願公開第2402350号明細書、米国特許出願公開第2012/0022095号明細書、米国特許出願公開第2013/0225631号明細書、特開2005-312967号公報、国際公開第2012/142145号、米国特許出願公開第2005/0025810号明細書、米国特許出願公開第2006/0263409号明細書、欧州特許出願公開第2402350号明細書、国際公開第2006/123226号、米国特許出願公開第2005/0032680号明細書及び米国特許出願公開第2005/0239724号明細書を参照。

20

30

【発明の概要】

【0024】

発明の説明

40

本明細書中に開示されるのは、安定な複合体であって、以下、シロリムス、その塩又はそれらの誘導体から選ばれる活性化化合物、ならびにポリビニルカプロラクタム - ポリ酢酸ビニル - ポリエチレングリコールグラフト共重合体；ポロキサマー；ポリビニルピロリドン；ビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体；及びポリ(マレイン酸 - コ - メチルビニルエーテル)から選ばれる少なくとも1つの複合化剤、好ましくはポリビニルピロリドン、を含み、以下の特性：

a) 50 nmと600 nmとの間、好ましくは50 nm及び200 nmとの間の範囲の粒子サイズ；

b) 生理学的関連媒体 (physiological relevant media) に瞬時に再分散可能である

50

- c) 固体形態で及びコロイド溶液及び／又は分散液で少なくとも3ヶ月安定である；
 - d) 少なくとも3ヶ月間の期間に低下しない、少なくとも $2.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ の PAMP A 透過性を有する；
 - e) 特徴的な赤外線 (ATR) 及び／又はラマン吸収ピーク／バンドを有する；
 - f) 該複合体が減少した摂食／絶食効果 (fed / fasted effect) を有する；
 - g) 該複合体が、投与量の減少を可能にすることになる、24時間で、著しく向上された曝露、より速い t_{\max} 、より高い C_{\max} 及びより高いトラフ濃度を有する、
 - h) 該複合体が作用の発現を速くする；及び
 - i) 該複合体が液体形態での処方の安定性に基づく経皮及び他の局所適用のための液体ベースの製剤の開発の可能性を有する、
- の少なくとも1つを有することを特徴とする、複合体である。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】図1は、瞬時の再分散性を有する処方を選択するために、処方選択のための複合化剤のスクリーニングを示す。

【図2】図2は、異なる媒体中に分散された、製剤化されていない化合物、複合体シロリムス処方、市販の経口溶液及び市販の錠剤型の比較 PAMP A アッセイを示す。

【図3】図3は、再分散直後及び異なる時点（製造後1、7、14、34及び95日）での、4℃、室温又は40℃、75%の相対湿度で保存された固体複合体シロリムス処方の PAMP A 透過性を示す。

【図4】図4は、4℃、室温又は40℃、75%の相対湿度で、及び異なる時点（製造後1、7、14、34及び95日）で保存された、複合体シロリムス処方のコロイド溶液の PAMP A 透過性を示す。

【図5】図5は、絶食条件下でラットへの市販薬（ラパミューン錠剤）及びシロリムス複合体の経口投与後の、シロリムスの血漿濃度示す（ $n = 4$ 、投与量：1.0 mg / kg）。

【図6】図6は、絶食条件下でラットへの市販薬（ラパミューン錠剤）及びシロリムス複合体の経口投与後の、薬物動態パラメータを示す（ $n = 4$ 、投与量：1.0 mg / kg）。

【図7】図7は、複合体シロリムスを含むカプセルの溶出試験を示す。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本発明は、増加した溶解度、瞬時の溶出、増加した透過性、減少した摂食／絶食効果、24時間でより高いAUC、 C_{\max} 、より速い作用の発現、及びより高いトラフ濃度を有する複合体シロリムス製剤であり、それは製剤化されていない化合物及び／又は市販薬、例えば本発明に記載されたラパミューンと比較して投与量の減少を可能にすることになる。本発明はこの要求を満たす。さらに、本発明の複合体は、経皮及び他の局所適用のための液体ベースの製剤の開発を可能にする、再分散溶液として例外的な安定性を有する。

【0027】

本発明者らは、本発明に開示される安定剤と薬学的に許容される賦形剤との選択された組み合わせのみが、改善された物理化学的特性及び強化された生物学的性能を有する安定な複合体調製物をもたらすことを見出した。

【0028】

表現シロリムスは、一般にシロリムス、又は塩あるいはその誘導体について用いられる。

【0029】

一実施形態では、該複合化剤は、モノ -、ジ - 及びトリグリセリドとポリエチレングリコールのモノ - 及びジエステルとからなるポリエチレングリコールグリセリド（例えば；Gelucire 44 / 14、Gelucire 50 / 13）、ヒドロキシプロピル

10

20

30

40

50

セルロース（例えば；Klucell EF、Klucell LF）、ポロキサマー（エチレンオキシドとプロピレンオキシドブロックの共重合体）（例えば；Lutrol F127）、ビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体（例えば；Luviskol VA64）、ポリエチレングリコール（例えば；PEG2000、PEG6000）、ポリ（2-エチル-2-オキサゾリン）（例えば；PEOX50、PEOX500）、ポリビニルピロリドン（例えば；Plasdone K-12、PVP 40、PVP K90、PVP 10）、エチレンオキシドとプロピレンオキシドに基づくブロック共重合体（例えば；Pluronic PE10500、Pluronic PE6800、Pluronic F108）、ポリ（マレイン酸/メチルビニルエーテル）（PMAMVE）、（ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体（例えば；Soluplus）、ポリオキシシル15ヒドロキシステアレート（例えば；Solutol HS15）、エチレンオキシド/プロピレンオキシドブロック共重合体（例えば；Tetronic 1107）、ならびにd-アルファトコフェニルポリエチレングリコール1000コハク酸エステル（TPGS）から選ばれる。

【0030】

一実施形態では、該複合化剤はポリビニルピロリドンである。

【0031】

一実施形態では、該複合体は、ラウリル硫酸ナトリウム及び酢酸ナトリウムの群から選択される少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。

【0032】

一実施形態では、該薬学的に許容される賦形剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである。

【0033】

一実施形態では、該複合体は、50nmと600nmとの間の範囲の制御された粒子サイズを有する。一実施形態では、該粒子サイズは50nmと200nmとの間である。

【0034】

一実施形態では、該複合体は、1又は複数の追加の活性薬剤をさらに含む。

【0035】

一実施形態では、該追加の活性薬剤は、腎移植を受けた患者における臓器拒絶反応の予防に、乾癬、結節性硬化症に関連した顔面血管線維腫、バート・ホッグ・デュベ症候群に見られる線維毛包腫、慢性びらん性口腔扁平苔癬、早期皮膚T細胞リンパ腫の治療、自己免疫アクティブ前部ぶどう膜炎、ドライアイ症候群、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、非感染性ぶどう膜炎、毛細血管拡張症、炎症性皮膚疾患（乾癬及び扁平紅色苔癬を含む皮膚炎）、先天性爪甲硬厚症の治療に、及び血管新生経路抑制に有用な薬剤から選ばれる。

【0036】

一実施形態では、該複合体は、a)～i)に記載された特性の少なくとも2つを有する。

【0037】

一実施形態では、該複合体は、a)～i)に記載された特性の少なくとも3つを有する。

【0038】

一実施形態では、該複合体は増加した溶出速度を有する。

【0039】

本明細書中にさらに開示されるのは、安定な複合体であって、以下、シロリムス、その塩、又はそれらの誘導体の群から選択される活性化合物、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフト共重合体；ポロキサマー；ポリビニルピロリドン；ビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体；及びポリ（マレイン酸-コ-メチルビニルエーテル）から選ばれる少なくとも1つの複合化剤、ならびにラウリル硫酸ナトリウム及び酢酸ナトリウムから選ばれる少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、を含み、混合方法によって得られる、複合体である。

【0040】

－実施形態では、該複合化剤はポリビニルピロリドンである。

【0041】

－実施形態では、該薬学的に許容される賦形剤はラウリル硫酸ナトリウムである。

【0042】

－実施形態では、該複合体は、連続フロー（continuous flow）混合方法によって得られる。

【0043】

－実施形態では、複合体は、ポリビニルピロリドンである複合化剤及びラウリル硫酸ナトリウムである薬学的に許容される賦形剤を、複合体の総重量に基づいて約1.0重量%から約95.0重量%の範囲の総重量で含む。

10

【0044】

－実施形態では、該ポリビニルピロリドンである複合化剤及びラウリル硫酸ナトリウムである薬学的に許容される賦形剤は、複合体の総重量の50重量%から約95重量%を占める。

【0045】

本明細書中にさらに開示されるのは、本複合体の調製方法であって、薬学的に許容される溶媒中の、シロリムス、その塩、又はそれらの誘導体と、ポリビニルカプロラクタム - ポリ酢酸ビニル - ポリエチレングリコールグラフト共重合体；ポロキサマー；ポリビニルピロリドン；ビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体；及びポリ（マレイン酸 - コ - メチルビニルエーテル）から選ばれる少なくとも1つの複合化剤との溶液を、ラウリル硫酸ナトリウム及び酢酸ナトリウムから選ばれる少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含有する水溶液と混合するステップを含む、方法である。

20

【0046】

－実施形態では、該方法は連続フロー装置で行われる。

【0047】

－実施形態では、該連続フロー装置は、マイクロ流体フロー（microfluidic flow）装置である。

【0048】

－実施形態では、該薬学的に許容される溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、又はそれらの組み合わせから選ばれる。

30

【0049】

－実施形態では、該薬学的に許容される溶媒はメタノールである。

【0050】

－実施形態では、該薬学的に許容される溶媒及び該水性溶媒は互いに混和性である。

【0051】

－実施形態では、該水性溶媒は、最終溶液の0.1から99.9重量%を占める。

【0052】

－実施形態では、該水性溶媒は、最終溶液の50から90重量%を占める。

【0053】

－実施形態では、該水性溶媒は、最終溶液の50から80重量%を占める。

40

【0054】

－実施形態では、該水性溶媒は、最終溶液の50から70重量%を占める。

【0055】

－実施形態では、該水性溶媒は、最終溶液の50から60重量%を占める。

【0056】

－実施形態では、該水性溶媒は、最終溶液の50重量%を占める。

【0057】

－実施形態では、医薬組成物は薬学的に許容される担体と共に本複合体を含む。

【0058】

50

－実施形態では、該組成物は、経口、経肺、直腸、結腸、非経口、嚢内、腔内、腹腔内、眼内、耳内、局所、頬側、経鼻、又は局所投与に適している。

【0059】

－実施形態では、該組成物は、経口投与に適している。

【0060】

－実施形態では、該組成物は、局所／経皮投与に適している。

【0061】

－実施形態では、該複合体は、腎移植を受けた患者における臓器拒絶反応の予防のための、乾癬、結節性硬化症に関連した顔面血管線維腫、パート・ホッグ・デュベ症候群に見られる線維毛包腫、慢性びらん性口腔扁平苔癬、早期皮膚T細胞リンパ腫の治療、自己免疫アクティブ前部ぶどう膜炎、ドライアイ症候群、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、非感染性ぶどう膜炎、毛細血管拡張症、炎症性皮膚疾患（乾癬及び扁平紅色苔癬を含む皮膚炎）、先天性爪甲硬厚症の治療のための、及び血管新生経路抑制のための薬剤の製造における使用のためである。

10

【0062】

－実施形態では、該複合体は、腎移植を受けた患者における臓器拒絶反応の予防のための、乾癬、結節性硬化症に関連した顔面血管線維腫、パート・ホッグ・デュベ症候群に見られる線維毛包腫、慢性びらん性口腔扁平苔癬、早期皮膚T細胞リンパ腫の治療、自己免疫アクティブ前部ぶどう膜炎、ドライアイ症候群、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、非感染性ぶどう膜炎、毛細血管拡張症、炎症性皮膚疾患（乾癬及び扁平紅色苔癬を含む皮膚炎）、先天性爪甲硬厚症の治療のための、及び血管新生経路抑制のために使用される。

20

【0063】

－実施形態では、腎移植を受けた患者における臓器拒絶反応の予防、乾癬、結節性硬化症に関連した顔面血管線維腫、パート・ホッグ・デュベ症候群に見られる線維毛包腫、慢性びらん性口腔扁平苔癬、早期皮膚T細胞リンパ腫の治療、自己免疫アクティブ前部ぶどう膜炎、ドライアイ症候群、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、非感染性ぶどう膜炎、毛細血管拡張症、炎症性皮膚疾患（乾癬及び扁平紅色苔癬を含む皮膚炎）、先天性爪甲硬厚症の治療、及び血管新生経路抑制の方法は、本明細書に記載された治療上有効量の複合体又は医薬組成物の投与を含む。

【0064】

－実施形態では、経口で利用可能な固形剤形及び局所／経皮治療のための剤形と比較して、シロリムスの治療上有効な投与量を減少させるための方法は、本明細書に記載された医薬組成物の経口又は局所／経皮投与を含む。

30

【0065】

本明細書にさらに開示されるのは、以下、

a. 5～50重量%のシロリムス、その塩、又はそれらの誘導体；

b. 10～80重量%のポリビニルピロリドン；及び

c. 1～50重量%のラウリル硫酸ナトリウム、

を含む、安定な複合体であって、ここで、

該複合体は50nmと600nmとの間の範囲の制御された粒子サイズを有し；かつ、該複合体は、製粉方法によって、又は高圧均質化方法、カプセル化方法及び固体分散方法によっては得られないが、それは混合方法、好ましい連続フロー混合方法によって得られる。

40

【0066】

－実施形態では、該粒子サイズは50nmと200nmとの間である。

【0067】

－実施形態では、該複合体は、イン・ピボ試験に基づいて減少された摂食／絶食効果を示す。

【0068】

－実施形態では、該複合体は、投与量の減少を可能にすることになる、24時間で、著

50

しく向上された曝露、より速い t_{max} 、より高い C_{max} 及びより高いトラフ濃度を示す。

【0069】

一実施形態では、該複合体は、既存の経口製剤と比較してより速い作用の発現を有する。

【0070】

一実施形態では、該複合体は生理学的関連媒体に瞬時に再分散可能である。

【0071】

一実施形態では、該複合体は、固体形態で及びコロイド溶液及び／又は分散液で安定である。

【0072】

一実施形態では、該複合体は、少なくとも3ヶ月間の期間に低下しない、少なくとも $2.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ の PAMPA 透過性を有する。

【0073】

一実施形態では、該複合体 a) は、特徴的な赤外線 (ATR) 及び／又はラマン吸収ピーク/バンドを有する。

【0074】

本発明のシロリムス複合体調製物の複合化剤及び薬学的に許容される賦形剤は、薬学的に許容される非イオン性、アニオン性、カチオン性、イオン性ポリマー、界面活性剤及びその他の種類の賦形剤の群から選択される。複合化剤は、それ自体又は薬学的に許容される賦形剤とともに、非共有結合性の二次的相互作用を介して活性医薬成分を有する複合体構造を形成するための機能を有する。二次的相互作用は、静電相互作用、例えばイオン相互作用、水素結合、双極子-双極子相互作用、双極子-誘導双極子相互作用、ロンドン分散力、 π - π 相互作用、および疎水性相互作用を介して形成することができる。複合化剤、薬学的に許容される賦形剤及び活性成分は、非共有結合性の二次的相互作用を介してそのような複合体構造を形成することができる複合化剤、薬学的に許容される賦形剤及び活性成分の群から選択される。

【0075】

いくつかの実施形態では、本組成物はさらに、1又は複数の薬学的に許容される賦形剤、補助剤、担体、活性薬剤又はそれらの組み合わせを含んでもよい。いくつかの実施形態では、活性薬剤は、抗エストロゲン療法後に疾患進行を有する閉経後の女性におけるホルモン受容体陽性転移性乳癌の治療に有用な薬剤を含んでもよい。

【0076】

本発明の別の態様は、特に混合方法、好ましくは連続フロー混合方法の結果として、好ましくは複合化剤及び薬学的に許容される賦形剤がシロリムスと関連し又は相互作用している、複合化剤及び薬学的に許容される賦形剤を有するシロリムスの複合体調製物である。いくつかの実施形態では、複合体シロリムス調製物の構造はコアシェル型粉碎粒子、沈殿したカプセル化粒子、ミセル及び固体分散体とは異なる。

【0077】

本発明の医薬組成物は、(a) 経口、経肺、直腸、結腸、非経口、嚢内、腔内、腹腔内、眼内、耳内、局所、頬側、経鼻、及び局所投与からなる群から選択される投与のために；(b) 液体分散物、ゲル、エアロゾル、軟膏、クリーム、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセルからなる群から選択される剤形に；(c) 放出制御製剤、即時溶解製剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、及び即時放出製剤と放出制御製剤との混合された製剤からなる群から選択される剤形に；又は(d) (a)、(b)、及び(c)の任意の組み合わせに製剤化することができる。

【0078】

該組成物は、固体、液体、局所(粉末、軟膏、又は点滴薬)における経口投与、又は局所投与等のための様々な種類の賦形剤を添加することによって製剤化することができる。

【0079】

該組成物は、固体、液体、局所(粉末、軟膏、又は点滴薬)における経口投与、又は局

10

20

30

40

50

所投与等のための様々な種類の薬学的に許容される賦形剤を添加することによって製剤化することができる。

【0080】

任意の薬学的に許容される剤形を利用することができるが、本発明の好ましい剤形は固形剤形及び局所剤形である。

【0081】

経口投与のための固形剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、及び顆粒が挙げられるが、これらに限られない。そのような固形剤形では、活性薬剤は、以下の賦形剤：(a) 1又は複数の不活性賦形剤(又は担体)、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム；(b) 充填剤又は増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、微結晶セルロース及びケイ酸；(c) 結合剤、例えばセルロース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアカシア；(d) 湿潤剤(humectants)、例えばグリセロール；(e) 崩壊剤、例えばクロスボビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、発泡性組成物、クロスカルメロースナトリウム、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、ある種の複合ケイ酸塩及び炭酸ナトリウム；(f) 溶液遅延剤、例えばアクリレート、セルロース誘導体、パラフィン；(g) 吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物；(h) 湿潤剤(wetting agents)、例えばポリソルベート、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート(i) 吸着剤、例えばカオリン及びベントナイト；ならびに(j) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、又はそれらの混合物、の少なくとも1つと混合される。カプセル、錠剤、及び丸薬のために、剤形は緩衝材を含んでもよい。

【0082】

このような不活性希釈剤の他に、該組成物はアジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香料、及び香料を含むこともできる。

【0083】

局所剤形には、粉末、エアロゾル、プラスター、ローション、リニメント、溶液、エマルジョン、懸濁液、軟膏、クリーム、ペースト、ゲル、ゼリー、坐剤が挙げられるが、これらに限られない。経皮を含む局所投与に適した組成物は、薬学的に許容される局所用成分、例えば疎水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、共溶媒、構造マトリックス形成剤(structural matrix former)、懸濁剤、ゼリー化剤、又は粘性誘発剤、油中水型(w/o) 乳化剤、保存剤、キレート剤、クエン酸、エデト酸、金属イオン封鎖(sequestering) 酸化防止剤を含んでもよい。薬学的に許容される局所成分の例には、炭化水素、例えば流動ワセリン(鉱油、流動パラフィン、パラフィン油)、白色ワセリン(ワセリン(petroleum jelly)、ワセリン(Vaseline))、黄色ワセリン(ワセリン)、スクワラン(ペルヒドロスクアレン、スピナカン(spina cane))、パラフィン(パラフィンワックス、固形パラフィン)、マイクロクリスタリンワックス、セレシン(鉱物ワックス、精製オゾケライト)；シリコン、例えば液体ポリジメチルシロキサン(ジメチコン、シラスチック、医療グレードのシリコーンオイル)フュームドシリカ(cab-O-sil)、ベントナイト(コロイド状ケイ酸アルミニウム)、ビーガム(コロイド状ケイ酸アルミニウムマグネシウム)；アルコール、例えばラウリルアルコール(1-ドデカノール、ドデシルアルコール)、ミリスチルアルコール(テトラデカノール、テトラデシルアルコール)、セチルアルコール(ヘキサデカノール、エタル、パルミチルアルコール)、ステアリルアルコール(ステノール(stenol)、セトステアリル(cetosteryl)アルコール)、オレイルアルコール(オレノール(ocenol))；ステロールおよびステロールエステル、例えばラノリン(含水羊毛脂、ラヌム(lanum))、無水ラノリン(羊毛脂、無水ラヌム、アグニン(agnin))、半合成ラノリンの；カルボン酸、例えばラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸；エステルおよびポリエステル、例えばコレステロールエステル(ステアレート)、エチレングリコールモノエステル、プロピ

レングリコールモノエステル、グリセリルモノエステル、グリセリルモノステアレート、
 ソルビトールモノエステル、ソルビタン (s o r b i t a i n) モノエステル、ソルビト
 ールジエステル、ソルビタンポリエステル (スパン、アラセル (a r l a c e l s))、
 トリステアリン酸グリセリル、ラード、アーモンド油、コーン油、ヒマシ油、綿実油、オ
 リーブ油、大豆油、硬化油、硫酸化油、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプ
 ロピル、ソルビタンモノエステルポリオキシエチレン (ステアリン酸 - ツイーン)、ポリ
 オキシエチレンソルビタンポリエステル (ツイーン)、エーテルおよびポリエーテル、例
 えばポリエチレングリコールモノセチルエーテル (セトマクロゴール 1 0 0 0)、ポリエ
 チレン - ポリプロピレングリコール (プルロニック)、ポリオキシエチレンエステル (ス
 テアリン酸 - ポリエチレングリコールモノエステル、M y r j) ; 蜜蝋、白蜜蝋 (晒蜜蝋
)、カルナバワックス ; ポリオールおよびポリグリコール、例えばプロピレングリコール
 (1 , 2 - プロパンジオール)、グリセリン (グリセロール)、液体ポリエチレングリコ
 ール、固体ポリエチレングリコール (ハードマクロゴール、カーボワックス)、1 , 2 ,
 フェノール - ヘキサントリオール (1 , 2 , p h e n o l s - h e x a n e t r i o l)、ソルビトール溶液 ; ポリカルボキシレート、ポリ硫酸及び多糖類、例えば寒天、アル
 ギン酸塩、カラゲン (c a r r a g e n)、アカシア、トラガカント、メチルセルロース
 、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマ
 ー、ゼラチン、ペクチン、キサンタン、ポリアクリル酸 ; 抗酸化剤、例えば - トコフェ
 ロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、
 アスコルビン酸ナトリウム、メタ重亜硫酸 (m e t a b i s u l f i t e) ナトリウム ;
 緩衝剤、クエン酸および塩、リン酸および塩、 H_3PO_4 / NaH_2PO_4 、グリシン、酢酸
 、トリエタノールアミン、ホウ酸、エチレンジアミン四酢酸 (ベルセン、E D T A) ; 湿
 潤剤、例えばグリセリン (グリセロール)、プロピレングリコール (E 1 5 2 0)、グリ
 セリルトリアセテート (E 1 5 1 8)、ソルビトール (E 4 2 0)、キシリトール及びマル
 チトール (E 9 6 5)、ポリデキストロース (E 1 2 0 0)、キラヤ (E 9 9 9)、乳
 酸、尿素、リチウム塩化物、その他、例えばエタノールアミン、トリエタノールアミン (r i e t h a n o l a m i n)、ラウリル硫酸ナトリウム、ホウ砂 (ホウ酸ナトリウム)
 ; 保存剤、例えば塩化ベンザルコニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、プロノポール
 、クロルヘキシジン、クロロクレゾール、イミダゾリジニル尿素、パラベンエステル、フ
 エノール、フェノキシエタノール、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

10

20

30

【 0 0 8 4 】

本発明の複合体シロリムス調製物の利点には、(1) 固体形態で及びコロイド溶液及び
 / 又は分散液での長期間の物理的及び化学的安定性、(2) 固体形態の瞬時の再分散性、
 (3) 治療可能時間域 (t h e r a p e u t i c t i m e w i n d o w) におけるコ
 ロイド溶液又は分散液での安定性、(4) 従来のシロリムス製剤と比較して増加した溶解
 度、(5) 増加した透過性、(6) 従来のシロリムス製剤と比較して増加した C_{max} 、 A
 UC 及びより速い t_{max} 、(7) 減少した摂食 / 絶食効果、投与量の減少を可能にするこ
 とになる 2 4 時間で増加したトラフ濃度 (8) 及び (9) 良好な加工性、が挙げられるが
 、これらに限られない。

【 0 0 8 5 】

本発明の有益な特徴は以下のとおりである。水、生物学的に関連する媒体、例えば生理
 食塩水、 $pH = 2.5$ の HCl 溶液、 $Fessif$ 及び $Fassif$ 媒体ならびに胃腸液
 中におけるシロリムスの固体複合体調製物の良好 / 瞬時の再分散性、そして、治療可能時
 間域におけるコロイド溶液及び / 又は分散液での長期安定性。

40

【 0 0 8 6 】

本発明の複合体シロリムス調製物の好ましい特徴の 1 つは、それらの増加した見かけの
 溶解度及び透過性である。いくつかの実施形態では、複合体シロリムス調製物の透過性は
 、少なくとも $2.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ であり、そして少なくとも 3 ヶ月間それを維持する
 。

【 0 0 8 7 】

50

本発明の複合体シロリムス調製物の別の好ましい特徴は、投与量の減少を可能にすることになる、24時間で、著しく向上された曝露、より速い t_{max} 、より高い C_{max} 及びより高いトラフ濃度を含む、強化された薬物動態性能に関する。さらに、本発明の複合体は、経皮及び他の局所適用のための液体ベースの製剤の開発を可能にする、再分散溶液として例外的な安定性を有する。

【実施例】

【0088】

図1に示されるように、瞬時の再分散性を有する調製物を選択するために、いくつかの薬学的に許容される複合化剤及び薬学的に許容される賦形剤ならびにそれらの組み合わせを試験した。再分散性の許容されるレベルを示した実施例の1つを、さらなる分析のために選択した。

10

【0089】

複合化剤としてのポリビニルピロリドン及び薬学的に許容される賦形剤としてのラウリル硫酸ナトリウムを、改善された材料特性を有する複合体シロリムス製剤を形成するために選択した。

【0090】

選択された複合化剤及び薬学的に許容される賦形剤（ポリビニルピロリドン及びラウリル硫酸ナトリウム）の比率を最適化し、調製方法におけるいくつかのわずかな違いをもたらし、生成物のいくつかの特性を変更した。

【0091】

20

本発明のシロリムス複合体調製物のコロイド溶液を、フロー装置での連続フロー沈殿によって調製した。出発溶液として、100mLのメタノールに溶解させた100mgのシロリムス及び300mgのポリビニルピロリドン（PVP K90）を使用した。調製した溶液を5mL/minの流速で装置に通した。一方で、500mLの水に250mgのラウリル硫酸ナトリウムを含有する貧溶媒を20mL/minの流速で装置に通し、そこでシロリムスを沈殿させ、複合体シロリムス組成物を形成した。複合体シロリムスのコロイド溶液を大気圧で連続的に生成した。生成されたコロイド溶液をドライアイス上で凍結し、その後それをVacuubrand RZ6真空ポンプで、110のアイスコンデンサを備えたScanvac CoolSafe 110-8 freeze drierを使用して凍結乾燥させた。

30

【0092】

該製造方法を工業的に実現可能にするために、出発溶液の濃度を上昇させることによって方法の強化を行った。本発明のシロリムス複合体調製物のコロイド溶液を、強化された方法パラメータを使用してフロー装置で連続フロー混合によって調製した。出発溶液として、100mLのメタノールに溶解させた1000mgのシロリムス及び3000mgのポリビニルピロリドン（PVP K90）を使用した。調製された溶液を10mL/minの流速で装置に通した。一方で、500mLの水に2500mgのラウリル硫酸ナトリウムを含有する水性溶媒を40mL/minの流速で装置に通し、そこでシロリムスは複合体シロリムス組成物を形成した。

【0093】

40

比較のイン・ビトロPAMPAアッセイ

S. Bendelsら（Pharmaceutical research、23（2006）pp 2525）に基づく修正を加えて、M. Kansira（Journal of medicinal chemistry、41、（1998）pp 1007）によって記載されたように、PAMPA透過性の測定を行った。参照化合物又は市販薬を含む試料は、肉眼で見える結晶の懸濁液であったが、新規な複合体の試料は乳白色のコロイド溶液であった。PVDF膜（ミリポア（Millipore）、USA）によって支持された20%の大豆レシチンを含むドデカンからなる人工膜をこえて96ウェルプレートアッセイで、透過性を測定した。レシーバー区画は、1%のドデシル硫酸ナトリウムを添加したリン酸緩衝生理食塩水（pH7.0）であった。アッセイを室温で行った；

50

インキュベーション時間は1～24時間であった。レシーバー区画内の濃度をUV-VIS分光光度計(Thermo Scientific Genesys S10)によって決定した。

【0094】

本発明の複合体シロリムス調製物及び市販薬のPAMPA透過性は $2 \sim 6 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ の範囲内であったが、水中又は生体関連媒体中に分散される場合に、市販のラパミューン錠剤は少なくとも50%低い透過性を示した。経口溶液及び参照化合物は、試験された全ての分散媒体中で $1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ よりも低い透過性を示した(図2)。

【0095】

複合体シロリムスの安定性

10

固体形態及び再分散コロイド溶液を、4℃、室温又は40℃、75%の相対湿度で3ヶ月間まで安定性試験に供した。示された時点で再分散された固体は、いずれの保存条件下においてもPAMPA透過性の変化を示さなかった(図3)。再分散コロイドは全ての条件下において1ヶ月間までPAMPA透過性の有意な変化を示さず、さらに4℃又は室温で3ヶ月間まで、変化は観察されなかった(図4)。

【0096】

イン・ビボの薬物動態

小動物におけるイン・ビボPK試験

雄のWistarラット(250～270g)を、一晩の絶食後に食道胃管栄養法(esophageal gavage technique)を介して1度、被験物質又は参照物質のいずれかで経口的に処理した(1.0 mg/kg)。被験又は参照物質の経口投与の前、ならびに0.5、1、2、3、4、6、8、24、及び48時間後に、全血を伏在静脈からヘパリン化チューブに採取した(各チューブに約0.2mL)。全血試料を分析までマイナス20℃で保存した。シロリムス濃度を全血試料からLC-MS/MS法によって決定した。

20

【0097】

薬物動態データを、測定値として及び正規化値として表した。測定値を全血からの標準溶液の抽出回収に正規化した。全血からの標準溶液の抽出回収は、94.0と114.7%との間で変動した。シロリムス複合体調製物としてのシロリムスの経口投与後に、市販の錠剤型、ラパミューンと比較した場合、 t_{max} は著しく減少したが、 C_{max} 及びAUC値は増加した。血液シロリムスレベルとして24時間で測定されたトラフ濃度も、ラパミューンと比較した場合に2倍超に増加した(図5～6)。

30

【0098】

医薬開発

複合体シロリムス調製物の医薬品中間体(intermediate drug product)の製造

固体複合体シロリムス調製物、ならびに市販の賦形剤である、75%重量%のラクトース一水和物及び25%重量%の微結晶セルロースからなるCellulose(登録商標)80を、0.5及び2.0 mgの強度のブラケットティング(bracketing)範囲で混合することによって、医薬品中間体を製造した。0.5 mgの強度を有する医薬品中間体の製造のために、9.23%重量%の固体複合体シロリムス調製物及び89.77%重量%のCellulose(登録商標)80を混合し、さらに2.0 mgの強度のために、1.67%重量%の固体複合体シロリムス調製物及び97.33%重量%のCellulose(登録商標)80をそれぞれ混合した。両方の粉末混合物を1%重量%のステアリン酸マグネシウムで潤滑させ、そして「1」サイズの硬ゼラチンカプセルに充填した。粉末混合物は良好な流動性を示した(USP<1174>及びPh.Eur. 2.9.16)。

40

【0099】

イン・ビトロ溶出試験

溶出試験を、120rpm及び37℃でパドル法(Vankel VK7000)によ

50

って行った。溶出媒体は、(FDAによって推奨される)0.4%のSLSを有する蒸留水であった。シロリムスの濃度を、1 μ m孔径のシリンジフィルターでろ過した後、279nmの波長でUV-VIS分光光度法によって決定した。医薬品中間体からの複合体シロリムスの完全な溶出を10分以内に観察した(図7)。

【0100】

複合体シロリムス調製物の局所ゲル製剤の調製

局所投与のためのゲル調製物を、新規な複合体シロリムス調製物を用いて開発した。該ゲルを、連続攪拌下で以下の成分の逐次添加によって調製した。1.800gのグリセロール、2.250gの1mg/mlソルビン酸溶液、3.828gの蒸留水、0.045gのCarbopol CP980(固体として)、0.180gの1M水酸化ナトリウム溶液、及び、活性含量のために10mg/gの濃度で蒸留水中に再分散された新規な複合体シロリムス調製物の0.900g。

10

【図1】

賦形剤2:	クエン酸	D-マンニトール	DSS	Kollcoat-IR	NaOAc	NONE	Plur PE10500	SDC	SLS	Solutol HS15	Labrasol
賦形剤1:											
Gelucire 44/14	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+
Gelucire 50/13	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Klucell EF	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+
Klucell LF	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+
Lutrol F127	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Luviskol VA64	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-
PEG2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG6000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEOX50	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+
PEOX500	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+
Plasdone K-12	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-
Plur PE10500	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Plur PE6800	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
Pluronic F108	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
PMAMVE	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
PVP 40	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
PVP K90	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
PVP10	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
Soluplus	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Solutol HS15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Tetronic 1107	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+
TPGS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+

+ 再分散可能な固体シロリムス複合体
- 再分散不可能な固体シロリムス複合体

Figure 1

【図2】

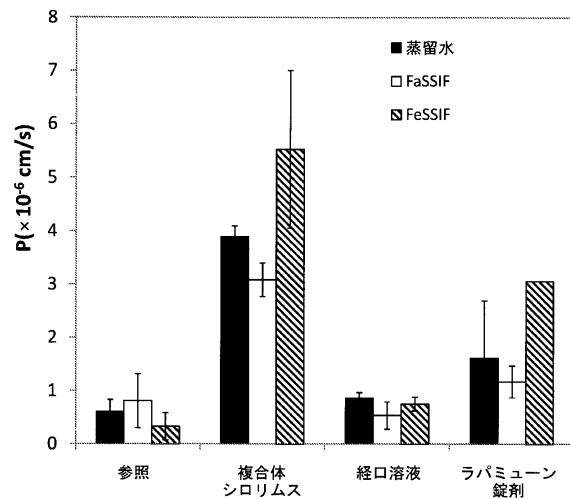


Figure 2

【図 3】

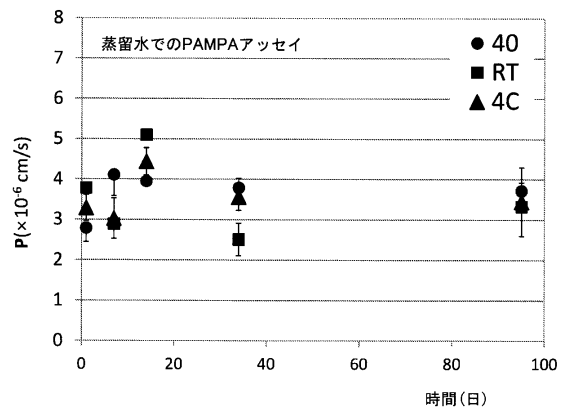


Figure 3

【図 4】

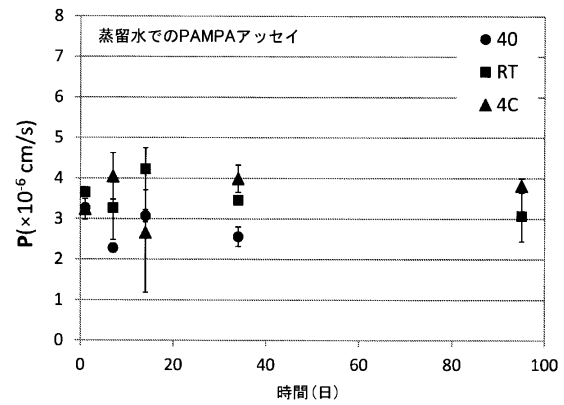


Figure 4

【図 5】

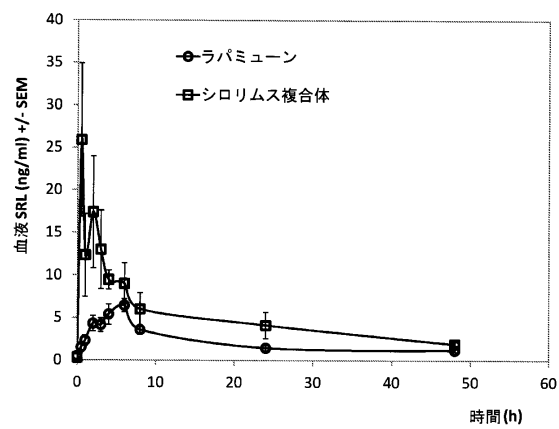


Figure 5

【図 7】

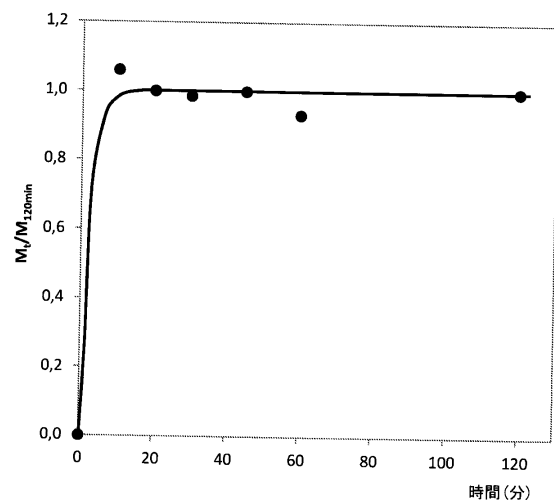


Figure 7

【図 6】

	AUC ₀₋₇₂ (ng/ml/h)	AUC _{0-inf} (ng/ml/h)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)
ラバミューン	109	147	7.24	4.8
シロリムス複合体	243	308	25.9	0.5

Figure 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100179039

弁理士 伊藤 洋介

(72)発明者 アンギ エルジェーベト レーカ

ハンガリー国, ハー - 2 0 9 4 ナヂェーコバチイ, ポーカ ウツァ 2 .

(72)発明者 ソリーモシ タマス

ハンガリー国, ハー - 5 6 0 0 ベーケーシュチャバ, グテンベルグ ウツァ 1 1 / 2

(72)発明者 カールパティ リチャルド バラージュ

ハンガリー国, ハー - 2 8 0 0 タタバーニャ, サールベルキ エルターペー . 2 2 5 . 2 / 9 .

(72)発明者 フェニーベシ ジョーフィア

ハンガリー国, ハー - 1 1 3 1 ブダベスト, セント ラースロー ウート 1 0 1 - 1 0 3 ア
1 ペーハー 3 / 7 4

(72)発明者 エトベシュ ジョルト

ハンガリー国, ハー - 6 6 4 0 チョングラード, ライシオ ウツァ 4 , エフエスゼー . 2

(72)発明者 モルナール ラースロー

ハンガリー国, ハー - 2 0 5 1 ピアトルバーチェー, ガーボル アロン ウツァ 3 0 .

(72)発明者 グラピナス フリストス

ハンガリー国, ハー - 6 7 2 1 セゲド, ローマイ カーエルター . 1 6 .

(72)発明者 フィリップチェイ ゲノペーバ

ハンガリー国, ハー - 1 1 3 5 ブダベスト, ペトネハージ ウツァ 6 6 . 1 / 1 0 3

(72)発明者 フェレンツィ カタリン

ハンガリー国, ハー - 1 0 7 4 ブダベスト, ハールスファ ウツァ 2 3 . 1 / 1 3

(72)発明者 ヘルトビッチュ ガーボル

ハンガリー国, ハー - 1 1 2 2 ブダベスト, ビーロー ウツァ 1 2 .

審査官 今村 明子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 0 9 0 6 0 2 (WO, A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 0 3 9 9 5 1 (US, A 1)

特開 2 0 0 7 - 0 6 1 6 3 2 (JP, A)

米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 1 7 6 8 8 8 (US, A 1)

特表 2 0 0 8 - 5 3 2 9 5 3 (JP, A)

特表 2 0 1 2 - 5 3 0 1 2 7 (JP, A)

International Journal of Nanomedicine, 2 0 1 1 年, Vol.6, p.2997-3009, DOI:10.2147/IJN
.S26546インド公開特許公報 (0 3 / 2 0 0 8), 2 0 0 8 年 1 月 1 8 日, (出願番号: 5 5 3 / MU
M / 2 0 0 6)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)