(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7358337号
(P7358337)

(45)発行日　令和5年10月10日(2023.10.10)

(24)登録日　令和5年9月29日(2023.9.29)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/357 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/357
Ａ６１Ｋ　9/08 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/08
Ａ６１Ｋ　47/02 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/02
Ａ６１Ｋ　47/10 (2017.01)		Ａ６１Ｋ	47/10
Ａ６１Ｋ　47/12 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/12

ＦＩ

請求項の数　12　（全13頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-514270(P2020-514270)
(86)(22)出願日　平成30年9月11日(2018.9.11)
(65)公表番号　特表2020-533336(P2020-533336A)
(43)公表日　令和2年11月19日(2020.11.19)
(86)国際出願番号　PCT/IB2018/056944
(87)国際公開番号　WO2019/049112
(87)国際公開日　平成31年3月14日(2019.3.14)
審査請求日　令和3年9月10日(2021.9.10)
(31)優先権主張番号　62/556,824
(32)優先日　平成29年9月11日(2017.9.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　514291864
ソレント・セラピューティクス・インコーポレイテッド
Ｓｏｒｒｅｎｔｏ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、ダイレクターズ・プレイス４９５５番
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　レシニフェラトキシンの製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ＲＴＸの非アルコール製剤であって、３～５％または７％（ｗ／ｖ）のポリソルベート８０、０．８％（ｗ／ｖ）のデキストロースを含有する溶液中に可溶化された１０μｇ／ｍＬ～２００μｇ／ｍＬのＲＴＸ、塩および緩衝液を含有し、該製剤は、６．５～７．５のｐＨを有する、ＲＴＸの非アルコール製剤。

【請求項２】

前記製剤は、２５～５０μｇ／ｍＬのＲＴＸを含有する、請求項１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

【請求項３】

前記緩衝液は、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、およびクエン酸緩衝液、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

【請求項４】

酸化防止剤をさらに含有する、請求項１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

【請求項５】

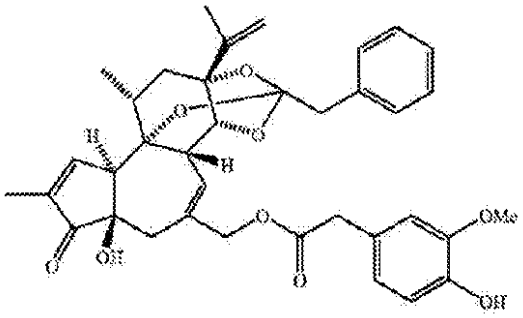
前記酸化防止剤は、アスコルビン酸、クエン酸、重硫酸カリウム、重硫酸ナトリウムアセトン重硫酸ナトリウム、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、およびメタ重亜硫酸ナトリウム、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項４に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

【請求項６】

リン酸緩衝液を含有する、請求項１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。
【請求項７】
前記ポリソルベート８０が３％（ｗ／ｖ）で存在し、前記溶液が３０ｍＭのリン酸緩衝液を含有する、請求項１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。
【請求項８】
０．５４％の濃度で前記製剤中にＮａＣｌが存在する、請求項７に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。
【請求項９】
７．２のｐＨを有する、請求項７または８に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。
【請求項１０】
前記ポリソルベート８０が７％（ｗ／ｖ）で存在し、前記溶液が３０ｍＭのリン酸緩衝液を含有する、請求項１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。
【請求項１１】
０．４４％の濃度で前記製剤中にＮａＣｌが存在する、請求項１０に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。
【請求項１２】
７．２のｐＨを有する、請求項１０または１１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の引用
本願は、２０１７年９月１１日に出願された米国仮出願第６２／５５６，８２４号の優先権の利益を主張する。この米国仮出願は、その全内容が本明細書中に参考として援用される。
発明の分野
本開示は、投与のための、より毒性が低いレシニフェラトキシン（ＲＴＸ）の製剤を提供する。ＲＴＸは、極度に水不溶性の化合物であるので、本開示の製剤は、高濃度のＲＴＸ活性成分を製剤中に提供し、ここで非常に少量の液体が、例えば、髄腔内、神経節内、神経節周囲、心膜または関節窩内（関節内）に注射され得る。より特定すると、本開示は、可溶化成分、単糖または糖アルコール、食塩水（ｓａｌｉｎｅ）緩衝液、およびＲＴＸを含有する、ＲＴＸのアルコールを含まない製剤を提供する。
【背景技術】
【０００２】
背景
一過性受容体電位カチオンチャネルサブファミリーＶメンバー１（ＴｒｐＶ１）または（バニロイド受容体－１（ＶＲ１））は、侵害受容一次求心性ニューロンにおいて顕著に発現される、多量体のカチオンチャネルである（Ｃａｔｅｒｉｎａ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｎａｔｕｒｅ ３８９：８１６－８２４；Ｔｏｍｉｎａｇａ ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｎｅｕｒｏｎ ５３１－５４３）。ＴｒｐＶ１の活性化は、代表的に、神経終末において、疼痛性の熱を加えることにより起こり、そして特定の型の炎症刺激の間に上方調節される。末梢組織における、化学的アゴニストによるＴｒｐＶ１の活性化は、カルシウムチャネルの開口、および疼痛の感覚の導入をもたらす（Ｓｚａｌｌａｓｉ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５６：５８１－５８７）。しかし、特定のＴｒｐＶ１アゴニストの、ＴｒｐＶ１を発現するニューロンの細胞体（神経節）への直接の適用は、カルシウムチャネルを開口させ、そしてプログラム細胞死（「アポトーシス」）をもたらす事象のカスケードを誘発する（Ｋａｒａｉ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ．１１３：１３４４－１３５２）。
ＲＴＸは、ＴｒｐＶ１アゴニストとして公知であり、そしてカプサイシン（トウガラシの刺激性の主成分）の非常に強力なアナログとして働く。ＲＴＸは、Ｅｕｒｐｈｏｒｂｉ

ａの特定の種から単離された三環系ジテルペンである。ホモバニリル基が、カプサイシンの重要な構造的特徴であり、そしてレシニフェラトキシンを代表的なホルボール関連化合物から区別する、最も顕著な特徴である。天然に存在する、すなわちネイティブのＲＴＸは、下記の構造：

【化１】



を有する。

【０００３】

ＲＴＸおよびアナログ化合物（例えば、チニアトキシンおよび他の化合物（ジテルペンの２０－ホモバニリルエステル、例えば１２－デオキシホルボール１３－フェニルアセテート２０－ホモバニレートおよびメゼレイン２０－ホモバニレート））は、米国特許第４，９３９，１９４号；同第５，０２１，４５０号；および同第５，２３２，６８４号に記載されている。他のレシニフェラトキシン型ホルボイドバニロイドもまた同定されている（Ｓｚａｌｌａｓｉ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｂｒｉｔ．Ｊ．Ｐｈｒｍａｃｏｌ．１２８：４２８－４３４）。

【０００４】

米国特許第８，３３８，４５７号（その開示は、本明細書中に参考として援用される）において、ＲＴＸは、１ｍｇ／ｍＬのＲＴＸ、１０％のエタノール、１０％のＴｗｅｅｎ８０および８０％の生理食塩水（ｎｏｒｍａｌ ｓａｌｉｎｅ）を含有するストック製剤から、０．９％の食塩水で希釈された。注射されたビヒクルは、０．９％の食塩水を希釈剤として使用した、ＲＴＸストック製剤の１：１０の希釈物であった。従って、以前の注射剤は、疎水性のＲＴＸ分子をエタノールに溶解させ、そしてその製剤を、約１～２％（ｖ／ｖ）のエタノールと一緒に直接、神経節内に注射した。しかし、エタノール（または他の有機溶媒）を、脳、脊髄（硬膜下）または神経節内に直接注射することは、得策ではない。なぜなら、これらの化合物は、これらが接触するあらゆる細胞を非特異的に殺傷し得、そして神経は特に敏感であるからである。従って、いかなる有機溶媒（エタノールなど）も含有せず、依然としてＲＴＸ分子を溶液中に維持する、投与のためのＲＴＸの製剤を開発することが、当該分野において必要とされている。本開示は、このような非アルコール製剤を達成するためになされた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【文献】米国特許第４，９３９，１９４号明細書
米国特許第５，０２１，４５０号明細書
米国特許第５，２３２，６８４号明細書
米国特許第８，３３８，４５７号明細書

【非特許文献】

【０００６】

【文献】Ｃａｔｅｒｉｎａ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｎａｔｕｒｅ ３８９：８１６－８２４
Ｔｏｍｉｎａｇａ ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｎｅｕｒｏｎ ５３１－５４３

Ｓｚａｌｌｌａｓｉ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５６：５８１－５８７
Ｋａｒａｉ ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ．１１３：１３４４－１３５２
Ｓｚａｌｌａｓｉ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｂｒｉｔ．Ｊ．Ｐｈｒｍａｃｏｌ．１２８：４２８－４３４

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

概要

本開示は、比較的小さい体積への注射可能な投与のための、ＲＴＸの非アルコール製剤を提供し、この製剤は、約１０μｇ／ｍＬ～約２００μｇ／ｍＬのＲＴＸを、１．０～１．３の比重を維持するために十分な単糖または糖アルコールを有する製剤中に含有する。ＲＴＸは、水性緩衝溶液（食塩水を含み、約６．５～約７．５のｐＨを有し、そして酸化防止剤を含有する）中の、ＰＥＧ（０～４０％）、ポリソルベート（０～５％）およびシクロデキストリン（０～５％）のうちの少なくとも１つ、または混合物中に、可溶化され得る。

【０００８】

好ましくは、この製剤は、約２５～５０μｇ／ｍＬのＲＴＸを含有する。好ましくは、この単糖または糖アルコールは、デキストロース、マンニトール、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。好ましくは、この可溶化剤は、ポリソルベート（２０、６０または８０）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ１００、２００　３００　４００または６００）、シクロデキストリン、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。好ましくは、この緩衝液は、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。好ましくは、この製剤は、酸化防止剤をさらに含有する。より好ましくは、この酸化防止剤は、アスコルビン酸、クエン酸、重硫酸カリウム、重硫酸ナトリウム　アセトン重硫酸ナトリウム、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

（項目１）

ＲＴＸの非アルコール製剤であって、可溶化剤中に可溶化された約１０μｇ／ｍＬ～約２００μｇ／ｍＬのＲＴＸ、単糖または糖アルコール、および緩衝溶液を含有し、該製剤は、約６．５～約７．５のｐＨを有する、ＲＴＸの非アルコール製剤。

（項目２）

前記可溶化剤は、ＰＥＧ、ポリソルベートおよびシクロデキストリン、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

（項目３）

前記製剤は、約２５～５０μｇ／ｍＬのＲＴＸを含有する、項目１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

（項目４）

前記単糖または糖アルコールは、デキストロースおよびマンニトール、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

（項目５）

前記食塩水緩衝液は、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、およびクエン酸緩衝液、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

（項目６）

酸化防止剤をさらに含有する、項目１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

（項目７）

前記酸化防止剤は、アスコルビン酸、クエン酸、重硫酸カリウム、重硫酸ナトリウム　ア

セトン重硫酸ナトリウム、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、およびメタ重亜硫酸ナトリウム、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目６に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

（項目８）

前記可溶化剤は、ＰＥＧ（０～４０％）、ポリソルベート（０～５％）およびシクロデキストリン（０～５％）、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目２に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

（項目９）

ポリソルベート８０に可溶化された約１０μｇ／ｍＬ～約２００μｇ／ｍＬのＲＴＸ、デキストロース、およびリン酸緩衝溶液を含有し、約６．５～約７．５のｐＨを有する、項目１に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

（項目１０）

０．０３％ｖ／ｖのポリソルベート８０に可溶化された２００μｇ／ｍＬのＲＴＸ、０．０５％ｗ／ｖのデキストロース、および３０ｍＭのリン酸緩衝溶液を含有し、約７．２のｐＨを有する、項目９に記載のＲＴＸの非アルコール製剤。

【発明を実施するための形態】

【０００９】

詳細な説明

定義

「神経節内投与」とは、神経節の内部への投与である。神経節内投与は、神経節内への直接の注射により達成され得、そしてまた、選択的神経根注射、または神経節周囲投与（化合物が、神経の周囲の結合組織の筒（ｓｌｅｅｖｅ）を避け、そして神経節に、脊柱のすぐ外側の神経根から入る）を含む。しばしば、神経節内投与は、標的神経節および投与の領域を可視化するために、画像化技術（例えば、ＭＲＩまたはＸ線造影用の色素または薬剤を使用する）と一緒に使用される。投与体積は、神経節への直接投与のためのおよそ５０μｌから、神経節の周囲への神経節周囲投与のための２ｍｌまでの範囲である。

【００１０】

用語「くも膜下腔」または脳脊髄液（ＣＳＦ）空間は、共通の語法を組み込み、軟膜とくも膜との間の、ＣＳＦを含む解剖学的空間をいう。

【００１１】

「髄腔内投与」とは、脊髄のくも膜下腔の内部への直接の、組成物の投与である。成人における髄腔内投与のための体積は、２～５０μｇである。

【００１２】

「関節内投与」とは、水溶液中の化合物の、関節窩（例えば、膝または肘）内への注射である。成人の膝についての関節内投与のための体積は、３～１０ｍｌの体積、および５～５０μｇのＲＴＸである。ヒト小児または獣医学（イヌもしくはネコ）の膝は、それぞれの種の膝の相対サイズに対して、より低く、体積が比例する。

【００１３】

本開示は、髄腔内、関節内、神経節内または神経節周囲投与のための、ＲＴＸの非アルコール製剤を提供し、この製剤は、約１０μｇ／ｍＬ～約２００μｇ／ｍＬのＲＴＸを、１．０～１．３の比重を維持するために十分な単糖を含む製剤中に含有する。ＲＴＸは、水性緩衝溶液（食塩水を含み、約６．５～約７．５のｐＨを有し、そして酸化防止剤を含有する）中の、ＰＥＧ（０～４０％）、ポリソルベート（０～５％）およびシクロデキストリン（０～５％）のうちの少なくとも１つ、または混合物中に、可溶化され得る。

【００１４】

ＲＴＸは、神経節の内部に、または神経根（髄腔内もしくは神経節内）に、標準的な神経外科技術を使用して直接注射されて、後根または自律神経節内に一時環境を作り出し得る。ＲＴＸはまた、関節内の空間の内部に直接注射されて、その特定の関節における関節炎疼痛を処置し得る。ＲＴＸの効果の持続時間は、この一時環境が維持される期間より長くあり得る。患者によって要求および許容されるように、任意の投薬量が使用され得る。

投与は、ＭＲＩまたはＸ線造影色素を使用する画像分析の補助を得ながら、細胞質への直接の送達を提供するように行われ得る。例えば、この手順は、ＣＡＴスキャン、Ｘ線透視検査、またはオープンＭＲＩなどの手順と一緒に行われ得る。

【００１５】

神経節内投与については、注射される代表的な体積は、５０～３００マイクロリットルであり、約５０ナノグラム～約５０マイクログラムの範囲のＲＴＸの総量を送達する。関節内投与については、成人の膝に注射される代表的な体積は、３ｍｌ～１０ｍｌであり、５ｎｇ～５０μｇのＲＴＸの総量を送達する。しばしば、投与される量は、２００ｎｇ～１０μｇである。ＲＴＸは、ボーラスとして投与され得るか、または代表的には１～１０分間の期間にわたって注入され得る。

【００１６】

髄腔内投与については、約０．５～５ｃｃ、しばしば３ｃｃの量が、くも膜下腔の内部に注射される。注射体積中のＲＴＸの総量は、通常、約５００ナノグラム～約２００マイクログラムである。しばしば、投与される量は、２０μｇ～５０μｇである。ＲＴＸは、ボーラスとして投与され得るか、または代表的には１～１０分間の期間にわたって注入され得る。

【表１－１】

表1. RTX 溶液製剤

製剤番号	製剤成分	成分濃度
1	RTX ポリソルベート 80 デキストロース 0.44%の NaCl を含む 30 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 7.0% w/v 0.8% w/v 30 mM, pH 7.2
2	RTX ポリエチレングリコール 300 ポリソルベート 80 デキストロース 0.73%の NaCl を含む 10 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 3.0% v/v 0.1% w/v 0.8% w/v 10 mM, pH 6.5
3	RTX ポリエチレングリコール 300 ポリソルベート 80 0.86%の NaCl を含む 10 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 30.0% v/v 1.0% w/v 10 mM, pH 6.5
4	RTX ポリエチレングリコール 300 ポリソルベート 80 0.88%の NaCl を含む 10 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 30.0% v/v 0.04% w/v 10 mM, pH 6.5

【表１－２】

5	RTX ポリソルベート 80 デキストロース 0.54%の NaCl を含む 30 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 3.0% w/v 0.8% w/v 30 mM, pH 7.2
6	RTX ポリソルベート 80 マンニトール 0.54%の NaCl を含む 30 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 3.0% w/v 0.8% w/v 30 mM, pH 7.2
7	RTX ポリソルベート 80 マンニトール 0.45%の NaCl を含む 30 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 7.0% w/v 0.8% w/v 30 mM, pH 7.2
8	RTX ポリエチレングリコール 300 ポリソルベート 80 マンニトール 0.74%の NaCl を含む 10 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 3.0% v/v 0.1% w/v 0.8% w/v 10 mM, pH 6.5
9	RTX ポリエチレングリコール 300 ポリソルベート 80 デキストロース 0.34%の NaCl を含む 10 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 3.0% v/v 0.1% w/v 3.0% w/v 10 mM, pH 6.5
10	RTX ポリエチレングリコール 300 ポリソルベート 80 マンニトール 0.36%の NaCl を含む 10 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 3.0% v/v 0.1% w/v 3.0% w/v 10 mM, pH 6.5
11	RTX ポリソルベート 80 デキストロース 0.54%の NaCl を含む 30 mM のリン酸緩衝液	200 μg/mL 0.03% w/v 0.05% w/v 30 mM, pH 7.2

【実施例】

【００１７】

実施例１： 製剤の調製

表１の製剤を、実施例の製剤３および５として下に記載されるように使用して調製した。製剤３を、３０ｍＭ、ｐＨ７．２のリン酸緩衝液を調製することにより作製した。次いで、１．４３％ｗ／ｖのポリソルベート８０および０．８６％ｗ／ｖのＮａＣｌを混合して、水性成分を形成した。２０ｍｇのＲＴＸを、メスフラスコ内で１００ｍＬの水性成分に添加した。次いで、３０ｍＬのＰＥＧ ３００を添加し、そしてこの溶液を超音波処理して、固体を溶解させた。上記水性成分を約８０％の体積まで添加し、次いでこれを超音波処理して混合した。ＲＴＸはときどき、水溶液とＰＥＧとの界面で最初に沈殿するが、超音波処理すれば溶液中に戻ることに留意するべきである。このフラスコ内の全混合物を、適切な体積まで上記水性成分で希釈し、そしてこれを、反転プロセスにより混合した。この完全な製剤を、０．２μｍのポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）フィルターで濾過した。

【００１８】

製剤５を、３０ｍＭ、ｐＨ７．２のリン酸緩衝液を調製することにより作製した。次いで、３．０％ｗ／ｖのポリソルベート８０、０．８％ｗ／ｖのデキストロース、および０

．５４％ｗ／ｖのＮａＣｌを一緒に混合して、水性成分を形成した。２０ｍｇのＲＴＸを、メスフラスコ内で１００ｍＬの水性成分に添加した。上記水性成分を約８０％の体積まで添加し、次いでこれを超音波処理して、全ての固体を溶解させた。このフラスコ内の全混合物を、適切な体積まで上記水性成分で希釈し、そしてこれを、反転プロセスにより混合した。この完全な製剤を、０．２μｍのＰＴＦＥフィルターで濾過した。

【００１９】

製剤１１による製剤を、２００μｇのＲＴＸ、２０ｍｇのポリソルベート８０（市販のＴｗｅｅｎ（Ｃ）８０を使用）；５．４ｍｇの塩化ナトリウム、５０ｍｇのデキストロース、および３０ｍＭの水性リン酸緩衝液、１ｍＬになる量の水（ＷＦＩ）を使用して調製した。

【００２０】

実施例２： 溶解度の比較

実施例１に記載される製剤とは無関係に、１２種類の界面活性剤の群を試験して、周囲および冷所（５℃）での貯蔵後のサンプルのＨＰＬＣ分析に基づいて、ＲＴＸの回収率を比較した。表２は、試験した様々な溶媒についての回収の百分率を示す：

【表２】

表2 種々の溶液へのRTXの溶解度

溶液	界面活性剤の% (w/v)	回収の% $T_{Ambient}$	回収の% $T_{5°C}$
水	NA	0.0	0.0
95% エタノール	NA	98.4	99.8
n-ドデシル-β-マルトシド	0.5	20.9	21.5
スルホコハク酸 2-(ジエチルヘキシル)ナトリウム	0.5	3.1	4.4
ドデシル硫酸ナトリウム	0.5	24.0	12.3
トコフェリル-ポリエチレングリコールスクシネート	0.1	0.0	0.0
Tween 80	0.01	0.0	0.0
Tween 80	0.05	0.4	0.6
Tween 80	0.1	2.7	3.1
Tween 80	0.5	19.0	20.2
Tween 80	1.0	12.6	13.4
Tween 20	0.1	1.8	1.9

【００２１】

この研究は、水への不溶性を示した。さらに、水性界面活性剤溶液のいずれも、エタノール（９８．４％の周囲での回収、および９９．８％の低温での回収を報告した）に迫る回収を示さなかった。次に近い回収の百分率は、ドデシル硫酸ナトリウム溶液についてのほんの２４．０％、および０．５％のＴｗｅｅｎ ８０についてのほんの２０．２％であった。実施例２は、非アルコール性溶媒中で、ＲＴＸの水溶性を達成することが困難であることを実証する。多くの一般的な溶媒は、使用可能な溶液を提供しない。実施例２は、ＲＴＸが未変性水溶液中に不溶であることを、さらに実証する。

【００２２】

実施例３： ＲＴＸ溶液の純度および効力

表１の製剤１～１０をまた、ＲＴＸの純度および効力を測定するために試験した。これらの測定は、溶液中でのＲＴＸの安定性の指標を提供し、試験したアリコートを取り出した場合、ＲＴＸが、溶液中に残ることを実証する。これらの試験を、この溶液の調製の最初の時間、次いでその後、溶液の調製後の一定期間において、行った。製剤１～１０（上記）を実施例３において研究した。

【００２３】

純度、効力、および関連する物質の試験のために、およそ２ｍＬの各製剤を、０．２μ

ｍ、１３ｍｍのＰＴＦＥフィルターで濾過し、そして最初のおよそ１ｍＬを廃棄した。下記のように、未濾過のサンプルもまた分析した。全てのサンプルを、５０μＬの注入体積でのＨＰＬＣにより分析した。表３．１は、濾過ありおよびなしでの、純度および効力の結果を示す。

【表３．１】

表3.1 RTX 製剤アッセイ試験の要約 (t=0)

製剤	未濾過		濾過後	
	純度 (%)	効力 (%)	純度 (%)	効力 (%)
1	99.10	97.22	99.06	97.79
2	99.32	96.46	99.19	97.61
3	99.24	98.72	99.13	99.62
4	99.21	93.15	99.18	99.19
5	99.02	96.37	99.03	96.84
6	98.97	97.37	98.93	97.47
7	99.15	98.35	98.92	98.53
8	99.25	97.65	99.21	98.86
9	99.26	95.63	99.21	97.70
10	99.21	96.25	99.16	97.38

【００２４】

さらなる分析において、１００μＬの各製剤を、脳脊髄液（ＣＳＦ）中に１：１０に希釈し、そして外観、効力、純度、および関連物質について試験した。全ての溶液は、希釈後に見掛け上透明なままであった。これらのサンプルを、０．２μｍ、１３ｍｍのＰＴＦＥフィルターで濾過し、最初の８００μＬを廃棄した。全てのサンプルを、５０μＬの注入体積で分析した。それらの結果を表３．２に示す：

【表３．２】

表3.2 CSF 中での RTX 溶液試験

製剤	純度 (%)	効力 (%)
1	99.44	134.48
2	99.32	93.65
3	99.07	109.51
4	98.98	62.68
5	98.95	130.19
6	99.20	131.16
7	99.40	133.71
8	99.66	96.23
9	99.14	94.37
10	98.82	77.40

【００２５】

この研究は、高い純度および効力を示した。一般に、高い効力値（例えば、１００％を超える値）は、低濃度のＣＳＦ濾過サンプルについてのフィルター適合性問題を反映すると考えられる。

【００２６】

実施例４： 経時的なＲＴＸ安定性

さらなる研究において、上記サンプルを貯蔵し、そして貯蔵中の０．５か月後および１か月後に分析した。０．５か月後および１か月後の効力についての結果を、表４．１および４．２に掲載する。

【表４．１】

表4.1 RTX 製剤の効力の要約 t = 0.5 か月

製剤番号	効力 (%)					
	t = 0	-20 °C	5 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	60 °C
1	97.8	94.8	91.8	85.6	81.3	80.2
2	96.9	91.5	90.9	90.4	68.3	53.3
3	99.8	95.7	95.7	90.0	78.2	50.9
4	91.4	88.7	79.1	61.7	57.2	25.8
5	96.9	78.3	91.6	87.4	88.2	78.0
6	97.9	77.9	91.4	82.5	66.0	46.7
7	99.5	78.6	93.2	85.7	72.5	48.9
8	98.7	68.9	92.7	88.1	68.1	52.3
9	97.0	73.2	92.1	89.4	77.3	65.2
10	96.7	78.5	91.8	88.8	75.1	61.9

【表４．２】

表4.2 RTX プロトタイプ製剤の効力の要約 t = 1 か月

製剤番号	効力 (%)					
	t = 0	-20 °C	5 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	60 °C
1	97.8	97.1	95.3	82.9	85.2	73.2
3	99.8	100.5	99.4	89.2	72.0	33.1
5	96.9	96.3	94.8	88.3	90.0	68.0

【００２７】

表４．１のデータは、製剤１と製剤７；製剤２と製剤８；製剤５と製剤６；および製剤９と製剤１０の比較によりみられ得るように、マンニトールを含有する製剤が、デキストロースを含有する製剤よりも一貫して、ｐＨを維持することを示す。

【００２８】

さらに、表４．１の結果は、－２０℃での最良の貯蔵が、製剤１および３によって達成されたことを示す。５℃では、製剤４以外の全ての製剤が、９０％効力より良好な結果を与え、製剤３が最高の効力を与えた。２５℃／６０％　ＲＨについては、製剤３および５が、最良の効力を与えた。４０℃／７５％　ＲＨについては、製剤５が、最良の効力を与えた。６０℃については、製剤１および５が、最良の効力を与えた。

【００２９】

純度もまた、０．５か月後および１か月後に試験した。これらの結果を表４．３および４．４に示す。

【表４．３】

表4.3 RTX 製剤の純度の要約 t = 0.5 か月

製剤番号	純度 (%)					
	t = 0	-20 °C	5 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	60 °C
1	99.21	99.42	98.86	93.48	93.25	95.09
2	99.35	99.37	99.39	97.10	95.29	90.77
3	99.40	99.69	99.90	95.54	88.60	78.19
4	99.46	99.33	98.64	94.10	89.79	81.75
5	99.41	99.57	99.01	95.44	96.77	96.34
6	99.26	99.51	98.39	92.53	81.40	66.55
7	99.40	99.62	98.81	93.72	85.54	68.01
8	99.29	99.52	99.32	97.56	94.15	89.13
9	99.28	99.52	99.41	99.06	98.12	84.17
10	99.37	99.61	99.12	98.18	95.84	92.49

【表４．４】

表4.4 RTX プロトタイプ製剤の純度の要約 t = 1 か月

製剤番号	純度 (%)					
	t = 0	-20 °C	5 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	60 °C
1	99.21	99.57	98.02	89.22	93.23	93.49
3	99.40	99.66	98.81	92.41	84.76	73.92
5	99.41	99.38	98.36	94.05	94.70	94.73

【００３０】

表４．３の結果は、－２０℃で、全ての製剤が、ｔ＝０のデータに匹敵する純度を示したことを実証する。５℃では、製剤２、３、８、および９が最良の純度の結果を示し、他の製剤は、純度の０．２～０．９％の低下を示した。２５℃／６０％ ＲＨについては、製剤３および５が最良の応答を示し、純度の約４％の低下であった。表４．４は、特定の製剤について１か月後に測定された、対応する結果を示す。

【００３１】

実施例５： ｐＨ安定性

製剤１～１０をまた、調製時（ｔ＝０）ならびに０．５か月後および１か月後のこれらのｐＨを決定するために試験した。これらの結果を表５．１および５．２に示す。

【表５．１】

表5.1 RTX 製剤の pH の要約 t – 0.5 か月

製剤番号	pH (t = 0)	-20 °C	5 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	60 °C
1	7.04	7.05	7.04	7.04	6.98	6.74
2	6.31	6.28	6.29	6.27	6.27	6.00
3	6.83	6.81	6.82	6.80	6.79	6.66
4	6.82	6.83	6.83	6.84	6.84	6.78
5	7.04	7.00	7.00	7.01	6.98	6.71
6	7.04	7.01	7.00	7.01	6.99	6.94
7	7.05	7.04	7.04	7.02	6.98	6.87
8	6.22	6.23	6.25	6.25	6.26	6.23
9	6.37	6.30	6.35	6.33	6.29	5.41
10	6.31	6.29	6.30	6.30	6.28	6.24

【表５．２】

表5.2　RTX 製剤の pH の要約　t = 1 か月

製剤番号	t = 0	-20 °C	5 °C	25 °C / 60% RH	40 °C / 75% RH	60 °C	
						0.5 か月	1 か月
1	7.04	7.01	7.07	7.05	6.97	6.74	6.56
3	6.83	6.76	6.80	6.83	6.79	6.66	6.58
5	7.04	7.04	7.05	7.03	6.93	6.71	6.44

【００３２】

上記表５．１および５．２により示されるように、これらの製剤は、経時的にｐＨの良好な安定性を示した。特に、表５．２に関して、４０℃に等しいかまたはそれ未満で貯蔵されたサンプルは、ｐＨの有意な変化を示さなかった。６０℃で貯蔵された製剤については、各製剤が、ｔ＝０．５か月の結果と比較して、ｐＨのさらなる低下を示した。

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI	
A61K	*47/22*	*(2006.01)*	A61K	47/22
A61K	*47/26*	*(2006.01)*	A61K	47/26
A61K	*47/34*	*(2017.01)*	A61K	47/34
A61K	*47/40*	*(2006.01)*	A61K	47/40
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00

弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　ジョーンズ， ブライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２９， サンディエゴ， サマンサ アベニュー １３４４８
(72)発明者　ナハマ， アレクシス
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， ディレクターズ プレイス ４９５５

審査官　工藤 友紀

(56)参考文献
特表２００８－５２５５０５（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５２５５０４（ＪＰ，Ａ）
KARAI L; ET AL，DELETION OF VANILLOID RECEPTOR 1_EXPRESSING PRIMARY AFFERENT NEURONS FOR PAIN CONTROL，THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION，英国，BMJ GROUP，2004年，VOL:113, NR:9，PAGE(S):1344 - 1352，http://dx.doi.org/10.1172/JCI20449
GABRIEL C TENDER; ET AL，SELECTIVE ABLATION OF NOCICEPTIVE NEURONS FOR ELIMINATION OF HYPERALGESIA AND NEUROGENIC INFLAMMATION，NEUROSURGICAL FOCUS，2005年05月，VOL:18, NR:5，PAGE(S):1 - 5，http://dx.doi.org/10.3171/foc.2005.18.5.12

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／００ － ３１／８０
Ａ６１Ｋ　 ９／１０ －　９／７２
Ａ６１Ｋ　４７／００ － ４７／６９
Ａ６１Ｐ　２９／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）