

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4624780号
(P4624780)

(45) 発行日 平成23年2月2日 (2011.2.2)

(24) 登録日 平成22年11月12日 (2010.11.12)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/473	(2006.01)	A 6 1 K 31/473
A 6 1 K 9/19	(2006.01)	A 6 1 K 9/19
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 10 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-505097 (P2004-505097)
 (86) (22) 出願日 平成15年5月9日 (2003.5.9)
 (65) 公表番号 特表2005-530792 (P2005-530792A)
 (43) 公表日 平成17年10月13日 (2005.10.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/004871
 (87) 国際公開番号 W02003/097101
 (87) 国際公開日 平成15年11月27日 (2003.11.27)
 審査請求日 平成18年4月10日 (2006.4.10)
 (31) 優先権主張番号 M12002A001040
 (32) 優先日 平成14年5月16日 (2002.5.16)
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(73) 特許権者 596028228
 セル・セラピューティックス・インコーポ
 レーテッド
 Cell Therapeutics, I
 nc.
 アメリカ合衆国 ワシントン 98119
 , シアトル, ウェスト, エリオット アベ
 ニュー 501, スイート 400
 (74) 代理人 110000774
 特許業務法人 もえぎ特許事務所
 (74) 代理人 100090941
 弁理士 藤野 清也
 (74) 代理人 100076244
 弁理士 藤野 清規

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍活性を有するアントラセンジオン誘導体の注射用医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分として 6 , 9 - ビス [(2 - アミノエチル) アミノ] ベンゾ [g] イソキノリン - 5 , 10 - ジオン・ジマレートを、ラクトースおよびデキストランから選ばれた担体と共に、塩化ナトリウムと混合して、凍結乾燥粉末の形状で含んでいる注射用医薬組成物において、担体と塩化ナトリウムとの重量比が 1 : 1 ~ 3 : 1 である組成物。

【請求項 2】

担体がラクトースである、請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

さらに酸化防止剤を含む、請求項 1 または 2 の組成物。

【請求項 4】

6 , 9 - ビス [(2 - アミノエチル) アミノ] ベンゾ [g] イソキノリン - 5 , 10 - ジオン・ジマレートと担体との重量比が 1 : 2 ~ 1 : 6 である、請求項 1 ~ 3 のいずれかの組成物。

【請求項 5】

凍結乾燥しようとする溶液中に 7 ~ 15 mg / ml の 6 , 9 - ビス [(2 - アミノエチル) アミノ] ベンゾ [g] イソキノリン - 5 , 10 - ジオン・ジマレートを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかの組成物。

【請求項 6】

凍結乾燥しようとする溶液中に 10 ~ 40 mg / ml の塩化ナトリウムおよび 20 ~ 60

10

20

mg/mlのラクトースを含む、請求項5の組成物。

【請求項7】

6,9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5,10-ジオン・ジマレエートの単位投与量が25~200mgである、請求項1~6のいずれかの組成物。

【請求項8】

6,9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5,10-ジオン・ジマレエートの単位投与量が50mgである、請求項7の組成物。

【請求項9】

凍結乾燥製剤の再構成および非経口投与に適した滅菌溶媒を含むアンプルを付けた、請求項1~8のいずれかの組成物。 10

【請求項10】

6,9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5,10-ジオン・ジマレエート、ラクトースもしくはデキストラン、および塩化ナトリウムを含む水溶液を、下記過程により凍結乾燥することを含む、請求項1~9の組成物の調製方法：

- ・少なくとも-45未満の温度で少なくとも3時間凍結する過程；
 - ・その生成物の温度を3時間かけて-40~-30に上げ、そしてその温度を少なくとも40時間維持することからなる第一の乾燥過程；
 - ・その生成物の温度を10時間かけて25~35に上げ、そしてその温度を少なくとも8時間維持することからなる第二の乾燥過程。
- 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性成分として6,9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5,10-ジオン・ジマレエート(6,9-bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isoquinoline-5,10-dione demaleate；以下BBR2778と称する)を、ラクトースおよびデキストランから選択した担体と共に、塩化ナトリウムと混合して、凍結乾燥粉末の形状で含んでいる注射用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

BBR2778は抗腫瘍活性を有する新しいアントラセンジオン誘導体であり、DNA挿入剤(intercalating agent)およびトポイソメラーゼII阻害剤として作用する。前臨床試験から、その心臓毒性は、同クラスに属する他の既知の薬剤よりも低いことが証明されている。BBR2778は、幅広い用量で、血液腫瘍、特に腹水性L1210白血病やYC-8リンパ腫に対して、ミトキサントロン(mitoxantrone)より高活性であることが証明されている。

【0003】

非ホジキンリンパ腫の治療においてBBR2778を使用する臨床試験が進行している。

【0004】

BBR2778の注射用液体医薬製剤は、非経口投与、特に静脈内投与に適した一般的な溶媒を用いた溶液中における安定性の点から問題があることが示されている。 40

【0005】

従って、使用直前に生理食塩水のような適当な溶媒によって再構成される凍結乾燥製剤が考えられている。

【0006】

しかしここで再び、予測し難い問題が生じた。その問題は、部分的にはBBR2778は水中での溶解度が低く、そして本薬剤が非常により溶けやすくなる0.9%~4%濃度の塩化ナトリウム溶液を用いる必要があるということに起因する。しかし、塩化ナトリウムが存在するために、ガラス転移温度が低くなるので、長時間の凍結乾燥サイクルが必要である。

【0007】

凍結乾燥の担体の選択は、最終製剤の安定性と操作条件の点で重要であることが示され 50

ている。

【0008】

たとえば、マンニトールを凍結乾燥担体として使う場合、約5℃以下の温度で保存する場合にのみ、安定な製剤が得られる。25℃で60%の相対湿度(RH)で行った安定性試験からは、ほんの1ヶ月後に容認できないレベルの分解産物が示された。固形状態の最終製剤の特性評価から、BBR2778が結晶質の原料から非結晶質の凍結乾燥粉末に転換し、その結果、安定性が減少することが示されている。従って、より強い保護特性を持つ担体としてポリビニルピロリドン(PVP、ポビドン)のような高分子物質が頻繁に選択されている。

【0009】

マンニトールをポビドンK17に置き換えると、25℃で60%RHでも安定である凍結乾燥品が生成した。しかしポビドンは、米国では非経口投与用に認可された賦形剤のリストから除外されており(Fed.Reg. 8 March 1999, Vol.64, Num.64)、また、低いガラス転移温度(-37℃)のために長時間の凍結乾燥サイクルが必要となり、それには-37℃未満の温度で最初の乾燥を行うことが必要となる。

【0010】

塩化ナトリウムの存在下および非存在下で尿素、グリシン、塩化アンモニウムおよびトリスのような慣用の凍結乾燥担体を使っても、また賦形剤なしでBBR2778を凍結乾燥しても、満足できる結果は得られなかった。

【発明の概要】

【0011】

塩化ナトリウムの存在下で、凍結乾燥担体としてラクトースもしくはデキストランを使うことにより、BBR2778の安定な凍結乾燥製剤を得ることができることがここで見出された。

【0012】

従って、本発明の第一点は、活性成分として6,9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5,10-ジオン・ジマレエート(BBR2778)を、ラクトースおよびデキストランから選択した担体と共に、塩化ナトリウムと混合して、凍結乾燥粉末の形状で含んでいる注射用医薬組成物に関する。この医薬組成物は、凍結乾燥製剤の再構成に適し、かつ非経口投与に適する溶媒により再構成される。好ましくは、溶媒は別個のアンブル内に含まれる。

【0013】

本発明の別の点は、該組成物の調製方法に関する。

【発明の詳細な説明】

【0014】

本発明の医薬組成物では、担体と塩化ナトリウムとの重量比が重要であり、典型的には1:1~3:1である。

【0015】

BBR2778と担体との重量比は好ましくは1:2~1:6である。担体としてはラクトースが特に良い。

【0016】

BBR2778の単位投与量は通常25~200 mgであり、好ましくは50~100 mgである。現在、臨床試験では50 mgの単位投与量が試験されている。この後者の活性成分量では、本発明の医薬組成物は、好ましくは100~200 mg塩化ナトリウムおよび100~300 mgのラクトースを含有する。

【0017】

必要に応じて、本発明の医薬組成物は、非経口製剤に一般的に用いられる他の賦形剤、例えば酸化防止剤、緩衝剤、局部麻酔薬、塩、アミノ酸などをも含み得る。

【0018】

無菌の凍結乾燥粉末のバイアルやアンブルは、使用時に、無菌かつ無パイロジェンの水や無菌生理食塩水により作られた無菌溶媒によって再構成される。その量は約5 ml~20 ml

10

20

30

40

50

Iであり、活性成分含量に依存する。

【0019】

本発明の医薬組成物は、BBR2778、ラクトースもしくはデキストラン、および塩化ナトリウムを含む水溶液を、以下の過程により凍結乾燥することを含む方法により調製される：

- ・少なくとも -45 未満の温度で少なくとも3時間凍結する過程；
- ・その生成物の温度を約3時間かけて -35 ±5 まで上げ、そしてその温度を少なくとも40時間維持することからなる第一の乾燥過程；
- ・その生成物の温度を10時間かけて +30 ±5 まで上げ、そしてその温度を少なくとも8時間維持することからなる第二の乾燥過程。

10

【0020】

本発明の医薬組成物は室温で少なくとも24ヶ月間安定している。この凍結乾燥品は潮解することなく、時間がたってもその外観は変わらない。

【0021】

本発明の別の利点は、凍結乾燥時間の短縮と、結果として調製コストの低下である。

以下の実施例で本発明を更に詳しく説明する。

【実施例1】

【0022】

ラクトースおよび塩化ナトリウム存在下で凍結乾燥されたBBR2778を含むバイアルの調製

10 mg/mlのBBR2778、20 mg/mlの塩化ナトリウム、60 mg/mlのラクトースを含む溶液を、20~25 で注射用水中に各成分を溶解して調製し、ろ過滅菌した後、無菌条件下で1バイアルにつき5mlの割合でI型ガラスバイアルに分配する。バイアルの口に凍結乾燥用ストッパーを着ける。

20

【0023】

次に、このストッパーを着けたバイアルを、直接、凍結乾燥用の棚に乗せ、少なくとも3時間、-45 ±5 で凍結する。

【0024】

第一の乾燥は、真空凍結乾燥機中の棚の温度を3時間かけて -45 から -30 ±3 に上げ、そしてその温度を -30 で40時間維持することにより行う。

【0025】

第二の乾燥は、その棚の温度を10時間かけて -30 から +30 ±3 に上げ、それから、さらに8時間、その+30 の温度を維持することにより行う。凍結乾燥機を、無菌条件下でろ過した窒素ガスにより大気圧に戻し、そして栓装着機を作動させてバイアルに栓を着ける。このバイアルを無菌状態で取り出し、クrimp処理(crimped)する。

30

【0026】

5mlの注射用水により再構成すると、その溶液のpHは3.0~4.5である。

【0027】

凍結乾燥品に対する加速安定性試験を40 で12ヶ月間行ったところ、BBR2778の力価の減少は、当該製品において許される基準限度内であること、およびその純度が95%を超えることが示された。また安定性は25 では12ヶ月の観察期間後でも確認されている。

40

【実施例2】

【0028】

デキストランおよび塩化ナトリウム存在下で凍結乾燥したBBR2778を含むバイアルの調製

20~25 で注射用水に各成分を溶かして10 mg/mlのBBR2778、20 mg/mlのNaClおよび60 mg/mlのデキストラン40000を含む溶液を調製し、ろ過滅菌した後、無菌条件下で1バイアルにつき5mlの割合でI型ガラスバイアルに分配する。バイアルの口に凍結乾燥用ストッパーを着ける。

【0029】

次に、このストッパーを着けたバイアルをトレイに乗せ、それを凍結乾燥機の棚に乗せる。次に、そのバイアルを、凍結乾燥チャンバー中で少なくとも3時間、-45 ±5 で

50

凍結する。

【 0 0 3 0 】

第一の乾燥は、真空凍結乾燥機中の棚の温度を6時間かけて - 45 から 0 $\pm$ 2 に上げ、そしてその温度を30時間 0 で維持することにより行う。第一の乾燥による生成物の温度を約 - 30 で維持する。

【 0 0 3 1 】

第二の乾燥は、その棚の温度を3時間かけて 0 から + 30 $\pm$ 2 に上げ、それからさらに8時間、その + 30 の温度を維持することにより行う。凍結乾燥機を、無菌条件下で過した窒素ガスにより大気圧に戻し、そして栓装着機を作動させてバイアルに栓を着ける。このバイアルを無菌状態に取り出し、クランプ処理する。

10

【 0 0 3 2 】

5 mlの注射用水により再構成すると、その溶液のpHは3.0~4.5である。

【 0 0 3 3 】

凍結乾燥品に対する加速安定性試験を40 で4ヶ月間行ったところ、BBR2778の力価の減少は、当該製品において許される基準限度内であること、およびその純度が96%を超えることが示された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100113837

弁理士 吉見 京子

(74)代理人 100127421

弁理士 後藤 さなえ

(72)発明者 ベルナレッジ, アルベルト

イタリア国, I - 2 0 0 9 1 ブレッソ, ヴィア アリスト 2 3

(72)発明者 リヴィ, ヴァレリア

イタリア国, I - 2 0 0 9 1 ブレッソ, ヴィア アリスト 2 3

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 特開平 0 5 - 3 4 5 7 2 9 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 1 2 9 7 0 (J P , A)

国際公開第 0 1 / 0 0 2 0 0 2 (W O , A 1)

BORCHMANN, P. et al. , Annals of Oncology , 2 0 0 1 年 , No.12 , p.661-667

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/473

A61K 9/00- 9/72

A61K 47/00-47/48

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)