

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5225084号
(P5225084)

(45) 発行日 平成25年7月3日 (2013.7.3)

(24) 登録日 平成25年3月22日 (2013.3.22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4745	(2006.01)	A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/08	(2006.01)	A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14

請求項の数 14 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-524462 (P2008-524462)
(86) (22) 出願日	平成18年7月11日 (2006.7.11)
(65) 公表番号	特表2009-503013 (P2009-503013A)
(43) 公表日	平成21年1月29日 (2009.1.29)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/064111
(87) 国際公開番号	W02007/017331
(87) 国際公開日	平成19年2月15日 (2007.2.15)
審査請求日	平成21年7月8日 (2009.7.8)
(31) 優先権主張番号	RM2005A000418
(32) 優先日	平成17年8月4日 (2005.8.4)
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)

(73) 特許権者	591043248
	シグマータウ・インドゥストリエ・ファル マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル ・アチオニ
	S I G M A - T A U I N D U S T R I E
	F A R M A C E U T I C H E R I U N
	I T E S O C I E T A P E R A Z I
	O N I
	イタリア00144ローマ、ピアレ・シャ ケスペアレ47番
(74) 代理人	100081422
	弁理士 田中 光雄
(74) 代理人	10008146
	弁理士 山崎 宏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 7-[(E)-t-ブチルオキシミノメチル] カンプトテシンの改良された経口吸収のための即効型治療システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

7-[(E)-t-ブチルオキシミノメチル] カンプトテシンを有効成分として含み、かつ、マクロゴールグリセリドである両親媒性マトリックスを含む、経口使用のための即効型医薬製剤であって、該マトリックスのなかに有効成分が少なくとも部分的に溶解および/または分散および/または封入されている医薬製剤。

【請求項 2】

7-[(E)-t-ブチルオキシミノメチル] カンプトテシンが結晶形態 I にある、請求項 1 の医薬製剤。

【請求項 3】

可溶性両親媒性マトリックスと適合性の、および/または、両親媒性マトリックスに均一に分散可能な、張力活性成分をさらに含み、該張力活性成分が以下からなる群から選択される請求項1または2のいずれかの医薬製剤：リン脂質、ホスファチジルコリン、ホスファチジルジエタノールアミン、およびスフィンゴミエリンからなる群から選択されるレシチン、アニオン性および非イオン性乳化剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、コール酸、ポロキサマー、スルホコハク酸ナトリウムおよびナトリウムラウリルサルコシネート。

【請求項 4】

さらに以下からなる群から選択される張力活性化された両親媒性マトリックスに分散可能な共溶媒を含む請求項 1 の医薬製剤：水、ポリエチレングリコール、グリセリン、およ

びソルビトール。

【請求項 5】

両親媒性マトリックスがラウリン酸PEG-32グリセリルまたはステアリン酸PEG-32グリセリルである、請求項1の医薬製剤。

【請求項 6】

張力活性成分が10重量%以下の量で存在する、請求項 3 の医薬製剤。

【請求項 7】

有効成分が0.1%～50%の量で存在する、請求項1の医薬製剤。

【請求項 8】

液体、半固体または固体形態にある、請求項1の医薬製剤。

10

【請求項 9】

請求項1-8のいずれかの医薬製剤を含むカプセル。

【請求項 10】

軟または硬ゼラチン中にある、請求項9のカプセル。

【請求項 11】

両親媒性マトリックスによる有効成分の60 を超える温度での全体的または部分的な可溶化、懸濁、分散または溶融を含む、請求項1-8のいずれかの医薬製剤の調製方法。

【請求項 12】

請求項 3 に記載の張力活性成分の添加を含む請求項11の方法。

【請求項 13】

請求項 4 に記載の共溶媒の添加を含む請求項12の方法。

20

【請求項 14】

請求項1～8のいずれかの医薬製剤の開いたカプセルの2つの凹部のいずれかへの添加およびカプセルの密封を含む、請求項9または10のカプセルの調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は有効成分としてカンプトテシンを含む医薬製剤に関する。

【背景技術】

30

【0002】

発明の背景

カンプトテシンは、Nyssaceae科の樹木 *Camptoteca acuminata* (これは、中国由来の植物である) から Wall et al. (J. Am. Chem. Soc. 88、3888-3890 (1966)) により最初に単離されたアルカロイドである。

【0003】

該分子は環Eにラクトンを有する五環式構造からなり、これは細胞傷害性に必須である。

【0004】

該薬剤は広範な、特に、結腸腫瘍、その他の固形腫瘍および白血病に対して抗腫瘍活性を示し、最初の臨床試験は1970年代初期に行われた。カンプトテシン (以下 CPTと称する) は水溶性が低いため臨床試験の準備のため、National Cancer Institute (NCI) は水溶性の該化合物のナトリウム塩を調製した (NSC100880)。しかしフェーズIおよびIIの臨床試験は、該化合物によって示された高い毒性によって完了しなかった (出血性膀胱炎、胃腸毒性、例えば、悪心、嘔吐、下痢、および骨髓抑制、特に白血球減少症および血小板減少症)。

40

【0005】

その後、多くのCPTアナログが毒性が低く水溶性が高い化合物を得るために合成された。2つの薬剤が上市されており、イリノテカン (CPT-11、Upjohn (現在はPfizer) によって商標Camptosarとして上市) およびトポテカン (商標HymcamptaminまたはThycantinとして

50

Smith Kline & Beecham (現在はGSK) により上市) である。その他のアナログがフェーズIIの臨床開発の様々な段階にあり、例えば、NSC-603071 (9-アミノカンプトテシン)、9-NC 9-ニトロカンプトテシン、9-アミノカンプトテシンに変換される経口プロドラッグ、GG-211 (GI 147211)、およびDX-8591fが挙げられ、後者の薬剤は水溶性である。今日までに同定されてきたすべての誘導体は細胞傷害性に必須な5つの環を有する親構造を含む。第一の環に対する修飾は、例えば、上記薬剤の場合、水溶性を上昇させ、薬剤の高い耐容性を可能とすることが示されている。

【0006】

特許出願 W097/31003は、7、9および10位にて置換されたカンプトテシン誘導体を開示する。7位は以下の置換基を与える: -CN、-CH(CN)-R₄、-CH=C(CN)-R₄、-CH₂-CH=C(CN)-R₄、-C(=NOH)-NH₂、-CH=C(NO₂)-R₄、-CH(CN)-R₅、-CH(CH₂NO₂)-R₄、5-テトラゾリル、2-(4,5-ジヒドロキサゾリル)、1,2,4-オキサジアゾリジン-3-イル-5-オン、ここでR₄は水素、炭素原子数1~6の直鎖状または分枝状アルキル、ニトリル、カルボキシアルコシル。これらの可能な化合物の中で、W097/31003には、7位に-CN基および-CH=C(CN)₂を有し、9位および10位は非置換であるカンプトテシン誘導体が有効に記載されている。

10

【0007】

これら化合物のなかで、最良のものは7-ニトリル (R₄ = -CN) であると判明し、以下これをCPT 83と称するが、非小細胞肺癌 (non-SCLC、H-460) に対する細胞毒性活性を有する。この腫瘍株は内因的に細胞毒性療法に耐性であり、標的酵素の過剰発現にもかかわらず中程度にのみトポイソメラーゼI阻害剤に応答性である。CPT 83は参照化合物としてのトポテカンよりも活性が高く、全体的にそれは耐用性の観点においてさえより良好な薬理学的プロファイルを与え、またより良好な治療係数を与える。

20

【0008】

特許出願 EP1044977において、7位にてO-置換されたアルキルオキシムを有し、参照化合物であるトポテカンよりも高い抗腫瘍活性を備えたカンプトテシン誘導体が記載された。

【0009】

さらにイミン基を7位に有するこれらカンプトテシン誘導体はまた、改善した治療係数を示した。これら化合物のなかで1つの好ましい物質は7-t-ブトキシミノメチルカンプトテシン (CPT 184) である。この物質をEP1044977に記載のように調製する場合、2つのEおよびZ 異性体の8:2比の混合物がエタノールおよびピリジンを含む溶媒混合物から得られる。

30

【0010】

本出願人によって2004年12月21日に出願された欧州特許出願第040302465号には、7-[(E)-t-ブチルオキシミノメチル]-カンプトテシン (7-[(E)-t-butyloxymethyl]-camptothecin) (ギマテカン (gimatecan) としても知られる) の調製についての立体選択的工程の記載がある。この工程によると、E 異性体がZ 異性体と比較して少なくとも 95:5の比にて常に得られる。

【0011】

さらに同特許出願において、この生成物是非結晶形態および様々な結晶形態にて存在し得、これらの形態は異なる溶媒混合物を用いたさらなる最終相の溶解と再沈殿との付加により同じ立体選択的工程を用いて得られることが示されている。

40

【0012】

これらの様々な結晶形態は形態 I、形態 IIおよび形態 IIIと示された。薬剤開発の成功はしばしば物質の安定な製剤を見いだす能力にも依存し、安定な製剤は所望の治療において有効用量にて薬剤を経口または非経口的に投与することを可能とする。この能力はしばしば物質の固有の性質、例えば、わずかな水溶性などによって制限される。

【0013】

例えばカンプトテシン誘導体の場合、ほとんどすべてのラクトンE環をインタクトに保持している誘導体は水に容易に溶解することはない。

50

【 0 0 1 4 】

それゆえ7-[(E)-t-ブチルオキシミノメチル]カンプトテシン (ギマテカン)を有効成分として含む即効型医薬複合物(pharmaceutical compound)を得ることは非常に有用である。

【 0 0 1 5 】

生物学的液体中での溶解性が限られており、経口経路による吸収が限られていることが知られているこの有効成分は、インビトロおよびインビボでのバイオアベイラビリティを高めるために好適に製剤されうる。問題の有効成分は胃腸管における吸収が高度に変動するという問題も有する。

【 0 0 1 6 】

すぐに利用可能で迅速に吸収される調製物を得ることは例えば以下のような様々な周知の技術により原理的には達成できる：

- 1) シクロデキストリンまたはその他のポリマーに基づく複合体および複合物の使用、ここで、有効成分は水またはその他の有機溶媒への溶解、乾燥粉碎(dry comminution) または有機溶媒への溶解および/または凍結乾燥を伴う技術を用いて充填される；
- 2) 有効成分の微粒子化および非晶質化(amorphisation)工程の使用；
- 3) エマルジョン、マイクロエマルジョン (A/O、O/A)、マルチプルエマルジョン(A/O/A)の使用；
- 4) 有効成分自体の即席のものであってもよい塩化(salification)工程、または可溶化および/または、常套の液体製剤、例えば、シロップ、ドロップ、溶液、軟ゼラチンカプセル、発泡性形態中への可溶化の使用；
- 5) 有機溶媒および/または共溶媒(例えば、ジオキサン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルイソソルビド)または非イオン性張力活性(tensioactive)物質の付加によるジエチレングリコールとポリエチレングリコールのモノエチルエーテルからなるバイナリーまたはマルチプルシステムの使用。

【 0 0 1 7 】

デキストリンおよびその他のポリマーとの複合物または複合体は高価な工程であり、しばしば実施が困難であり、有効成分の完全な複合体化を保証するものではない；さらに有効成分とポリマーとの比は、容易に投与しうる医薬形態の調製を制限する因子であることが多い。

【 0 0 1 8 】

微粒子化工程は血漿レベルの有意な上昇を保証しないことが多く、代わりに粉末の見かけの体積が上昇し、そのためカプセル、錠剤および顆粒の製造工程が非常に困難となる。

【 0 0 1 9 】

薬物のバイオアベイラビリティを向上させる一方、非晶質化(amorphisation)工程は長期には再結晶効果をもたらす、有効成分の安定性の低下をしばしばまねき、薬物の品質に対して負の効果を与える。

【 0 0 2 0 】

シンプルまたはマルチプルエマルジョンおよび/またはマイクロエマルジョンはしばしば不安定であり、薬理活性量の薬物を輸送することができない。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 2 1 】

従来の医薬形態における製剤的塩化(formulative salification)および/または可溶化工程はしばしば、容易には浸透せず、吸収されない薬物を可溶化することができず、および/または薬物のバイオアベイラビリティを改善することが出来ず、また、凍結乾燥生成物も同様である。というのは、生物学的液体における有効成分の再沈殿工程により、医薬形態における薬物を可溶化することが出来る技術的工程の利点を放棄するからである。容易に放出され、強力にバイオアベイラビリティが改善された調製物を製造することが必要であるため有効成分の医薬物理的状态の標準化を保証する、医薬形態の迅速な放出の

10

20

30

40

50

ため、そして輸送の直線性の偏差を低減するための治療システムの調製を形成することが重要となってきた。

【課題を解決するための手段】

【0022】

発明の説明

この目的は、張力活性物質および/または共溶媒を含んでもよい単一または複合両親媒性マトリックスを製剤することにより本発明により満たされた。

【0023】

本発明の複合物は薬物の割当(quota)の加速期の存在を特徴とし、これは沈降条件下でもシステムの完全な可溶化、分散および/または乳濁まで迅速であり続け、これによって迅速に有効成分が胃腸管に利用可能になる。

10

【0024】

張力活性物質、共溶媒およびその他の賦形剤とともに製剤されていてもよい両親媒性システムによる輸送は、この方法で作られた医薬形態の良好な技術的特性を与えるのに有用であり、インビトロでの溶解速度を上昇させ、強力に改善されたバイオアベイラビリティおよび吸収の変動が少ないという特性を与えることができる。

【0025】

本発明の目的はそれゆえ、水に容易に溶解しないカンプトテシン誘導体の経口製剤を提供することである。

【0026】

20

水に容易に溶解しないカンプトテシンの誘導体は「本発明の技術的基礎」と題する節に報告されるあらゆる化合物を意味する。好ましくはこの誘導体は上記のようにその非結晶形態または結晶形態 I、II または III における 7-[(E)-t-ブチルオキシミノメチル]-カンプトテシン (またはギマテカン)、および/またはその医薬上許容される塩である。さらに好ましいのはその結晶形態 I にあるギマテカンである。

【0027】

医薬上許容される塩の例は、塩基性を有する窒素原子の場合は、無機および有機の両方の医薬上許容される酸との塩、例えば、例えば、塩酸、硫酸、酢酸との塩であり、あるいは酸基、例えば、カルボキシルの場合は、無機および有機の両方の医薬上許容される塩基との塩であり、例えば、アルカリおよびアルカリ土類水酸化物、水酸化アンモニウム、アミン (複素環であってもよい) との塩である。

30

【0028】

本発明は有効成分として 7-[(E)-t-ブチルオキシミノメチル] カンプトテシン (ギマテカン) を含み、マトリックスを含む迅速に放出される経口医薬複合物を提供し、該マトリックスは有効成分がその中に少なくとも部分的に可溶および/または分散および/または封入される (inglobated) 液体両親媒性物質からなるかまたは融点 60 °C 未満のものである。

【0029】

本発明の好ましい態様によると、本発明の複合物はまた、両親媒性マトリックス中に均一に溶解および/または分散できる両親媒性マトリックスと適合性の張力活性成分も含む。

40

【0030】

さらに好ましい態様によると、本発明の複合物はまた、張力活性化された (tensioactivated) 両親媒性マトリックス中に分散できる、または張力活性化されたか (tensioactivated) またはされずに両親媒性マトリックスに充填され得、液体、半固体または固体形態を得ることが出来る共溶媒からなる成分も含む。

【0031】

医薬形態の機械加工性を向上するその他のいかなる賦形剤も存在していてもよい。

【0032】

「両親媒性物質」とは、その分子が親水性および疎水性部分の両方を含む物質を意味する。

50

【 0 0 3 3 】

本発明にしたがって利用できる両親媒性物質としては以下が挙げられる： 極性脂質(レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン)、セラミド、グリコールアルキル(glycol alkyl) エーテル、例えば、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol (登録商標))、モノ-ジおよびトリグリセリドとポリエチレングリコールのモノおよびジエステルと脂肪酸の混合物からなるマクロゴールグリセリド(Gelucire (商標) 44/14; Gelucire (商標) 50/14)、ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコール(Solutol (登録商標) HS 15)、ココナッツ油のC8-C10画分のトリグリセリド(Myglitol (登録商標) 810 N)、ポリソルベート(Tween (商標) 20 Tween (商標) 80)、リン脂質 (Phosal (登録商標))、水添ヒマシ油 POE 40 (Cremophor (登録商標) RH 40)、グリセロールのモノオレイン酸エステル、リノール酸類 (Peceol (登録商標)、Maisine (登録商標) 35-1)、油性不飽和 ポリグリコシル化グリセリド、カプリル-カプロイル(Labrafil (登録商標) M 1944、Labrasol (登録商標))、モノラウリン酸ポリエチレングリコール (Lauroglycol (登録商標) FCC)。

10

【 0 0 3 4 】

これらの物質を互いに混合してそれだけでまたは有効成分の存在下で様々な融点または軟化点を得ることができる。

【 0 0 3 5 】

好ましくは、両親媒性物質はマクロゴールグリセリド、例えば、 Gelucire (商標) からなる。さらにより好ましい両親媒性物質は Gelucire (商標) 44/14、即ちPEG-32 (平均分子量 が1305 ~ 1595ダルトンのポリエチレングリコール) グリセリルラウリン酸 Gelucire (商標) 44/14 またはGelucire (商標) 50/13、即ちPEG-32 (平均分子量が 1305 ~ 1595ダルトンのポリエチレングリコール) ステアリン酸グリセリル)である。

20

【 0 0 3 6 】

本発明によって用いることの出来る張力活性物質には、同じリン脂質およびレシチン (ホスファチジルコリン、ホスファチジルジエタノールアミン、スフィンゴミエリン)、アニオン性および非アニオン性乳化剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、コール酸、ポロキサマー、スルホコハク酸ナトリウム、ナトリウムラウリルサルコシネートが含まれる。

【 0 0 3 7 】

本発明の一般的態様によると、1以上の張力活性物質が添加されて60 を超える温度で可溶性または溶融混合物となる1以上の両親媒性材料を含む両親媒性マトリックスがまず調製される。張力活性物質の量は通常 10% w/w以下であり; 好ましくは0.1% ~ 5%である。

30

【 0 0 3 8 】

この混合物に様々な量の共溶解性物質、例えば、水、ポリエチレングリコール、グリセリン、50%までのソルビトールをすぐに添加することが出来る; 均一な分散を得るための最適量は0.1% ~ 2.5 %である。

【 0 0 3 9 】

有効成分は0.1% ~ 50 %の濃度までこの調製物に可溶化および/または分散させることができる。このようにして得られた製剤は、硬または軟ゼラチンカプセルを充填するのに用いることが出来る。

40

【 0 0 4 0 】

本発明の好ましい態様によると、該医薬複合物は、硬ゼラチンカプセル、例えば、 Licaps (登録商標) カプセルまたは軟ゼラチンカプセル、ソフトゲルカプセルに含まれる。

【 0 0 4 1 】

本発明の目的はまた、上記医薬複合物および対応するカプセルの調製方法である。

【 0 0 4 2 】

本発明の複合物は、以下の段階からなる方法によって得ることが出来る:

a) まず、半固体両親媒性賦形剤を60 を超える融点まで熱する; または1以上の半固体両親媒性賦形剤を混合して、溶液および/または均一な分散が達成されるまで融点まで熱し

50

、かかる溶液および/または均一な分散は周囲温度では半固体または固体となる。溶融により液体にされたか、またはすでに周囲温度で自然に液体であるかかる賦形剤に、張力活性賦形剤を添加することが可能であり、この相またはその他の相において、均一な分散が得られるまで添加する。

b) 時点(a)にて得られた張力活性化された(tensioactivated)両親媒性マトリックスに、有効成分を可溶化、分散および/または封入(inglobated)して均一な溶液および/または分散を得る。

c) 時点(b)にて得られた系に、様々な量の共溶媒、例えば、水、ポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトールを添加して均一な分散を得ることが出来る。このようにして得た系は硬または軟ゼラチンカプセルに充填してカプセルの内側に液体、半固体または固

10

体でありうる製剤を得ることが出来る。
d) 時点 c)にてこうして得られた系に、様々な機能を有する賦形剤を添加して、液体または半固体製剤をカプセル、錠剤、顆粒、微小顆粒およびサシェの調製のための完全な固相に変換することができる。これらの機能性賦形剤は、ケイ酸、セルロース、アミド、糖、ポリビニルピロリドン、メタクリル酸およびより一般的な平滑剤、抗凝集剤(anti-clumping agent)、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクであり得る。

e) その他の補助剤は保存料 (パラベン、塩化ベンザルコニウム)、無機および有機酸/塩基、抗酸化剤 (「ブチル化ヒドロキシアニソール」、BHA、および関連化合物「ブチル化ヒドロキシトルエン」、BHT) または安定化剤 (「エチレンジアミンテトラ酢酸」、EDTA) から選択することが出来る。

20

【0043】

医薬形態の別の調製方法は、造粒要素としての液体または半固体両親媒性マトリックスの使用であり得る。いったん融点まで熱したらこのマトリックスは、可溶化または分散した張力活性物質および製剤のパーセンテージ割当(quota)についての有効成分を含む。これら賦形剤に、有効成分の残りの部分を最初に添加して、固体複合物を得てもよく、これはすぐにカプセル、サシェに分割され、または好適な補助剤、例えば、ケイ酸、微晶質セルロース、アミドおよび滑沢剤の添加により錠剤に変換される。冷却により、および押出および/または顆粒化工程の助けにより、半固体両親媒性マトリックスは、容易に加工または機械加工可能な顆粒または微小顆粒が得られるまで製剤を小型化するのを助ける。可能な乾式または湿式顆粒化工程を用いて最終医薬形態を作ることが出来る。

30

【0044】

張力活性物質を含んでいてもよい両親媒性マトリックスは溶液中および/または懸濁液中および/または分散液中に直接有効成分の薬理活性部分のすべてを含みうる。

【0045】

様々な機能を有するさらなる賦形剤を添加して液体または半固体製剤を完全な固相に変換でき、カプセル、錠剤、顆粒、微小顆粒およびサシェの調製に用いることが出来る。かかる機能性賦形剤は、ケイ酸、セルロース、アミド、糖、ポリビニルピロリドン、メタクリル酸およびより一般的な平滑剤、抗凝集剤(anti-clumping agent)、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクであり得る。

40

【0046】

本発明の複合物は、セルロースおよび/またはメタクリル酸ポリマーの誘導体による胃溶性または胃抵抗性コーティングを含んでいてもよい。

【0047】

カプセル、微小顆粒および/または錠剤はセルロースおよびメタクリル酸ポリマーによる胃溶性または胃保護フィルムによる周知のコーティング工程に供することが出来る。

【0048】

溶解特性に関して、かかる製剤は水または水性液体と接触すると、このように製剤された成分(principle)を含むシステムの分散、可溶化および/または乳化がすぐに起こる。両親媒性構造中に存在する張力活性物質および共溶媒はシステムの湿潤性および有効成分の

50

溶液への通過を促進し、胃腸管における吸収を潜在的に上昇させる。

【 0 0 4 9 】

以下の実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

【 0 0 5 0 】

実施例

実施例 1

549.9 g のGelucire (商標) 44/14 (PEG-32 グリセリル ラウリン酸 (淡黄色))を溶解装置に仕込み、55 ~ 65 の温度で融点まで熱した。

【 0 0 5 1 】

熔融マスに、激しく攪拌しながら、0.1gのギマテカンを一様な溶液/分散液が得られるまで添加した。

10

【 0 0 5 2 】

このようにして得られた混合物を攪拌下で少なくとも 55 の温度で少なくとも 15 分間放置し；次いで0またはダブル-0型 硬ゼラチンカプセルに分配シリンジを用いて、個々のカプセル当たり550 mgの重量に達するまで充填した。

【 0 0 5 3 】

次いでカプセルの頂部をカプセル本体の上に載せてそれを閉じ、それを50% エタノールおよび 水 スプレーを含む密封システムを用いて密封し、次いで温風中でそれぞれ0.1 mg用量を含む最終カプセルが得られるまで熱した。

20

【 0 0 5 4 】

このようにして得られたカプセルはUSP/NF に記載の方法にしたがって30 分後に80%以上の放出をインピトロで示した。

【 0 0 5 5 】

同じアプローチを用いてGelucire (商標) 44/14 の量を比例的に減らして、様々な用量のカプセルを得た (0.1 mg 0.25 mg 0.5 mg)。

【 0 0 5 6 】

1 mgのカプセルについて Gelucire (商標) 44/14の量は総重量 810 mgについてカプセル当たり809 mg まで増加した。

【 0 0 5 7 】

【表 1】

30

原料	0.1mg カプセル	0.25mg カプセル	0.5mg カプセル	1mg カプセル
ギマテカン	0.1mg	0.25mg	0.5mg	1mg
Gelucire (商標) 44/14	549.9mg	549.75	549.5mg	809mg
計	550mg	550mg	550mg	810mg

【 0 0 5 8 】

他の両親媒性媒体でGelucire (商標) 44/14 を置換するその他の複合物を次いで賦形剤の量を一定に維持して調製した。

40

【 0 0 5 9 】

様々な複合物を以下に記載する。

【 0 0 6 0 】

【表 2】

原料 INN/市販名	化学名/化学組成	0.1mg カプセル	0.25mg カプセル	0.5mg カプセル
ギマテカン (gimatecan)	7-[(E)-t-ブチルオキシミノメ チル] カンプトデシン	0.1mg	0.25mg	0.5mg
Mygliol® 810 N	ココナッツ油の C8-C10 画 分のトリグリセリド (無色)	549.9mg	549.75	549.5mg
Transcutol®	ジエチレングリコール モノ エチルエーテル (無色)	549.9mg	549.75	549.5mg
Tween™ 80	ポリソルベート 80 (黄色)	549.9mg	549.75	549.5mg
Phosal®	リン脂質/ プロリポソーム (淡黄色/visc.)	549.9mg	549.75	549.5mg
Cremophor® RH40	水添 ヒマシ油 POE 40 (白 色 半固体)	549.9mg	549.75	549.5mg
Peceol®	グリセロールエステル (モノ オレイン酸グリセロール (黄色)	549.9mg	549.75	549.5mg
Maisine® 35- 1	グリセロールエステル (リノール酸グリセリド) (無色)	549.9mg	549.75	549.5mg
Labrafil® M 1944	不飽和 ポリグリコシル化 グ リセリド (オレオリル) (無 色)	549.9mg	549.75	549.5mg
Gelucire™ 50/13	PEG-32 ステアリン酸グリ セリル	549.9mg	549.75	549.5mg
Labrasol®	不飽和 ポリグリコシル化 グ リセリド (カプリル-カプロ イル)(淡黄色)	549.9mg	549.75	549.5mg
Lauroglycol® FCC	モノラウリン酸 ポリエチレ ングリコール (無色)	549.9mg	549.75	549.5mg
Solutol® H 15	660 12-ヒドロキシステアリン酸 ポリエチレングリコール (白黄色ペースト)	549.9mg	549.75	549.5mg
総計		550mg	550mg	550mg

【 0 0 6 1 】

実施例 2

548.9 gのGelucire (商 標) 44/14を溶解装置に仕込み55 ~ 65 の温度で融点まで熱した。

【 0 0 6 2 】

溶融マスに、激しく撹拌しながら、まず1 gの BHTまたはBHAを、次いで0.1gのギマテカ

10

20

30

40

50

ンを、均一な溶液/分散液が得られるまで添加した。

【 0 0 6 3 】

このようにして得られた混合物を攪拌下で、少なくとも 55 の温度で少なくとも 15 分間放置し;次いで 0またはダブル-0型硬ゼラチンカプセルに分配シリンジを用いて、個々のカプセル当たり550 mgの重量に達するまで充填した。

【 0 0 6 4 】

次いでカプセルの頂部をカプセル本体の上に載せてそれを閉じ、それを50% エタノールおよび 水 スプレーを含む密封システムを用いて密封し、次いで温風中でそれぞれ0.1 mg 用量を含む最終カプセルが得られるまで熱した。

【 0 0 6 5 】

このようにして得られたカプセルはUSP/NF に記載の方法にしたがって30 分後に80%以上の放出をインピトロで示した。

【 0 0 6 6 】

同じアプローチを用いてGelucire (商 標) 44/14 の量を比例的に減らして、様々な用量のカプセルを得た(0.1 mg 0.25 mg 0.5 mg)。

【 0 0 6 7 】

1 mgのカプセルについて Gelucire (商 標) 44/14の量は総重量 810 mgについてカプセル当たり809 mg まで増加した。

【 0 0 6 8 】

【表 3】

原料	0.1 mg カプセル	0.25 mg カプセル	0.5 mg カプセル	1 mg カプセル
ギマテカン	0.1mg	0.25mg	0.5mg	1mg
Gelucire (商標) 44/14	548.9mg	548.75	548.5mg	808mg
BHT / BHA	1mg	1mg	1mg	1mg
計	550mg	550mg	550mg	810mg

【 0 0 6 9 】

実施例 3

499.9 gのGelucire (商 標) 50/13を溶解装置に仕込み55 ~ 65 の温度で融点まで熱した。

【 0 0 7 0 】

溶融マスに、激しく攪拌しながら、0.1gのギマテカン、均一な溶液/分散液が得られるまで添加した。

【 0 0 7 1 】

得られた混合物に、依然として激しく攪拌しながら、前もって融点まで熱しておいた5 gのラウリル硫酸ナトリウムおよび45 gのポリエチレングリコール 1000を添加した。

【 0 0 7 2 】

このようにして得られた混合物を攪拌下で、少なくとも 55 の温度で少なくとも 15 分間放置し;次いで 0またはダブル-0型硬ゼラチンカプセルに分配シリンジを用いて、個々のカプセル当たり600 mgの重量に達するまで充填した。

【 0 0 7 3 】

次いでカプセルの頂部をカプセル本体の上に載せてそれを閉じ、それを50% エタノールおよび 水 スプレーを含む密封システムを用いて密封し、次いで温風中で最終カプセルが得られるまで熱した。

【 0 0 7 4 】

このようにして得られたカプセルはUSP/NF に記載の方法にしたがって30 分後に80%以上の放出をインピトロで示した。

【 0 0 7 5 】

同じアプローチを用いてGelucire（商標）50/13の量を比例的に減らして、様々な用量のカプセルを得た(0.1 mg 0.25 mg 0.5 mg)。

【0076】

1 mgのカプセルについて Gelucire（商標）44/14の量は総重量 810 mgについてカプセル当たり809 mg まで増加した。

【0077】

【表4】

原料	0.1mg カプセル	0.25mg カプセル	0.5mg カプセル	1mg カプセル
ギマテカン	0.1mg	0.25mg	0.5mg	1mg
Gelucire（商標） 50/13	549.9mg	549.75	549.5mg	759mg
ラウリル硫酸 ナトリウム	5mg	5mg	5mg	5mg
PEG 1000	45mg	45mg	450mg	45mg
計	600mg	600mg	600mg	810mg

10

【0078】

実施例 4

500 gのGelucire（商標）44/14および39 gの Solutol（登録商標）HS 15を溶解装置に仕込み55 ～65 の温度で融点まで熱した。

20

【0079】

熔融マスに、激しく攪拌しながら、1 gのギマテカン、均一な溶液/分散液が得られるまで添加した。

【0080】

得られた混合物に、依然として激しく攪拌しながら、5 gのラウリルスルホコハク酸ナトリウムおよび 5 gのポリエチレングリコール 1000を添加した。

【0081】

このようにして得られた混合物を攪拌下で、少なくとも 55 の温度で少なくとも 15 分間放置し;次いで 0またはダブル-0型硬ゼラチンカプセルに分配シリンジを用いて、個々のカプセル当たり550 mgの重量に達するまで充填した。

30

【0082】

次いでカプセルの頂部をカプセル本体の上に載せてそれを閉じ、それを50% エタノールおよび 水 スプレーを含む密封システムを用いて密封し、次いで温風中で最終カプセルが得られるまで熱した。

【0083】

このようにして得られたカプセルはUSP/NF に記載の方法にしたがって45分後に75%以上の放出をインピットロで示した。

【0084】

実施例 5

40

509.9 gのGelucire（商標）44/14を溶解装置に仕込み55 ～65 の温度で融点まで熱し、これに5 gのジエチレングリコール モノエチルエーテル (Transcutol（登録商標）)を添加した。

【0085】

熔融マスに、激しく攪拌しながら、0.1 gのギマテカン、均一な溶液/分散液が得られるまで添加した。

【0086】

得られた混合物に、依然として激しく攪拌しながら、5 gのPeceol（登録商標）および30 gのLabrasol（登録商標）を添加した。

【0087】

50

このようにして得られた混合物を攪拌下で、少なくとも 55 の温度で少なくとも 15 分間放置し;次いで 0またはダブル-0型硬ゼラチンカプセルに分配シリンジを用いて、個々のカプセル当たり580 mgの重量に達するまで充填した。

【 0 0 8 8 】

次いでカプセルの頂部をカプセル本体の上に載せてそれを閉じ、それを50% エタノールおよび 水 スプレーを含む密封システムを用いて密封し、次いで温風中で最終カプセルが得られるまで熱した。

【 0 0 8 9 】

このようにして得られたカプセルは、900 mlの0.1 N 塩酸を含む溶解浴中で羽根で 50 rpmで回転させながら45 分後に75%以上の放出をインビトロで示した。

10

【 0 0 9 0 】

実施例 6

100 gのGelucire (商標) 44/14を混合/溶解装置に仕込み5 gの Solutol (登録商標) HS15とともに55 ~65 の温度で融点まで熱した。

【 0 0 9 1 】

溶融マスに、激しく攪拌しながら、0.5 gのギマテカン、均一な溶液/分散液が得られるまで添加した。

【 0 0 9 2 】

得られた混合物に、依然として激しく攪拌しながら4 gのドデシル硫酸ナトリウムを添加した。

20

【 0 0 9 3 】

499 gの微晶質 セルロースをさらに0.5 gのギマテカンとともに造粒機/破碎機に仕込んだ。適当な混合を少なくとも 15 分間行った。

【 0 0 9 4 】

先に調製した溶融マスを微晶質セルロースとギマテカンを含む造粒機に添加し、全体を均一な顆粒が形成されるまで混合した。

【 0 0 9 5 】

得られた顆粒を取り出し、標準化の後、混合装置に仕込み、これに約 100 gの微晶質セルロース、0.5 gのステアリン酸マグネシウムおよび0.5 gのコロイド状シリカを添加した。

30

【 0 0 9 6 】

混合物を5 分間混合した後、最終混合物を錠剤とし、最終重量 710 mg/錠剤とした。このようにして得られた錠剤を、胃の環境を模倣した溶解試験に供したところ、45 分後に有効成分の75%以上の放出が示された。

【 0 0 9 7 】

実施例 7

50 gのGelucire (商標) 50/14を混合/溶解装置に仕込み60 ~65 の温度で融点まで熱した。

【 0 0 9 8 】

溶融マスに、激しく攪拌しながら、0.5 gのギマテカン、均一な溶液/分散液が得られるまで添加した。

40

【 0 0 9 9 】

得られた混合物に、依然として激しく攪拌しながら4 gのダイズレシチンを添加した。

【 0 1 0 0 】

405 gのラクトース一水和物をさらに0.5 gのギマテカンとともに造粒機/破碎機に仕込んだ。適当な混合を少なくとも 15 分間行った。

【 0 1 0 1 】

先に調製した溶融マスをラクトースとギマテカンを含む造粒機に添加し、全体を均一な顆粒が形成されるまで混合した。

【 0 1 0 2 】

50

得られた顆粒を取り出し、標準化の後、混合装置に仕込み、これに約 174 gの微晶質セルロース、1 gのステアリン酸マグネシウムおよび25 gのコロイド状シリカを添加した。

【 0 1 0 3 】

混合物を5 分間混合した後、最終混合物を錠剤とし、最終重量660 mg /錠剤とした。このようにして得られた錠剤を、胃の環境を模倣した溶解試験に供したところ、45 分後に有効成分の80%以上の放出が示された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/16
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 アントニオ・ロンゴ

イタリア、イ - 0 0 1 2 8 ローマ、ヴィア・キアネシ 1 0 9 番

(72)発明者 シルヴィア・パーチェ

イタリア、イ - 0 0 1 4 4 ローマ、ヴィア・レオナルド・ウミレ 3 1 番

(72)発明者 マッシモ・ペドラニー

イタリア、イ - 2 8 8 3 6 ジニエーゼ (ヴェルバーノ - クーシオ - オッソーラ)、サリータ・ロニ
ヨーニ 1 8 番

審査官 福井 悟

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

特表 2 0 0 2 - 5 1 1 0 9 9 (JP, A)

特表 2 0 0 3 - 5 0 0 3 6 8 (JP, A)

特表平 1 1 - 5 0 6 4 6 3 (JP, A)

特表 2 0 0 2 - 5 3 9 1 2 8 (JP, A)

特表 2 0 0 8 - 5 2 0 6 0 6 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 7 4 5

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

CA / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)