

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4467978号
(P4467978)

(45) 発行日 平成22年5月26日 (2010. 5. 26)

(24) 登録日 平成22年3月5日 (2010. 3. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 305/14	(2006. 01)	C O 7 D 305/14
A 6 1 K 31/337	(2006. 01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 47/40	(2006. 01)	A 6 1 K 47/40
A 6 1 K 47/48	(2006. 01)	A 6 1 K 47/48
A 6 1 P 35/00	(2006. 01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 23 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2003-545340 (P2003-545340)
 (86) (22) 出願日 平成14年11月15日 (2002. 11. 15)
 (65) 公表番号 特表2005-515982 (P2005-515982A)
 (43) 公表日 平成17年6月2日 (2005. 6. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2002/005058
 (87) 国際公開番号 W02003/043662
 (87) 国際公開日 平成15年5月30日 (2003. 5. 30)
 審査請求日 平成17年11月7日 (2005. 11. 7)
 (31) 優先権主張番号 0127677. 3
 (32) 優先日 平成13年11月19日 (2001. 11. 19)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 504191589
 ヴィアネックス・エス・エイ
 ギリシャ国, ジーアール - 1 4 6 1 0
 エヌ・エリトリア, ピー・オー・ボックス
 5 2 8 9 4
 (74) 代理人 100099623
 弁理士 奥山 尚一
 (74) 代理人 100096769
 弁理士 有原 幸一
 (74) 代理人 100107319
 弁理士 松島 鉄男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるタキソールの包接錯体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

パクリタキセルの 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン包接錯体を生産するための方法であって、
 前記 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが 0. 4 ~ 0. 6 1 の置換度を有し、
 パクリタキセルと、パクリタキセルの 1 ~ 1 0 0 0 倍のモル比の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとを混合する工程を含む方法。

【請求項 2】

水系または有機溶媒-水系にて行う、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

エタノール-水の混合液にて行う、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記パクリタキセルをエタノールに溶解させ、そして 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを水に溶解させる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

パクリタキセルの溶解性を改善するための方法であって、

(i) パクリタキセルをエタノールに溶解させる工程と、

(i i) 置換度が 0. 4 ~ 0. 6 1 の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを水に溶解させる工程と、

(i i i) 工程 (i) からの溶液を工程 (i i) からの溶液と混合し、そして攪拌、振盪

または加熱する工程と、を含む方法。

【請求項 6】

水の中にある 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンをエタノール性のパクリタキセル溶液に添加する工程を含む、請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 7】

エタノール性のパクリタキセル溶液を、水の中にある 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに添加する工程を含む、請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 8】

パクリタキセルに対する 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのモル比が 1-1000:1 である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 9】

2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとパクリタキセルとのモル比が 10:1 である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとパクリタキセルとのモル比が 5:1 である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとパクリタキセルとのモル比が 1:1 である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

混合時間が 1 分間～48 時間である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 13】

前記混合する工程に先立ち、水の重量に基づいて、0.0001～200 重量%の濃度の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが存在する、請求項 2～12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記混合する工程に先立ち、水の重量に基づいて、1～50 重量%の濃度の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが存在する、請求項 2～12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記混合する工程に先立ち、パクリタキセルのモル量の 1～100,000,000 倍のモル量の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが存在する、請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 16】

前記混合する工程に先立ち、パクリタキセルのモル量の 100～100,000 倍のモル量の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが存在する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 17】

15～90℃の温度で前記混合を行う、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

15～40℃の温度で前記混合を行う、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 19】

パクリタキセルの 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン包接錯体であって、前記 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの置換度が 0.4～0.61 である包接錯体。

【請求項 20】

前記 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが、置換度 0.61 を有する請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

パクリタキセルの 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン包接錯体であって

50

、前記 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの置換度が 0.61 である包接錯体。

【請求項 22】

パクリタキセルの 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン包接錯体の乾燥粉末を形成するために、凍結乾燥する工程をさらに含む請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記乾燥粉末が、水に溶解することにより再構成される請求項 22 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、改善された溶解特性を発揮するタキソールの新規包接錯体に関する。より具体的には、本発明は、シクロデキストリン包接錯体を形成させる工程を含む、タキソールを溶解させるための方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

タキソールはガン細胞の分裂を阻害する能力を持つ物質であり、そして北米のイチイ (*Taxus brevifolia*) の一種の樹皮が起源である。ここ数年、タキソールは卵巣ガンの治療に特に効果的であることが知られている強力な抗ガン剤として姿を現している。しかしながら、水への溶解性が乏しいために、薬理的に活性な量を患者に投与することが極めて困難であることが分かっていたことから、医薬におけるタキソールの使用には大幅な制約があった。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、改善された水への溶解特性を発揮する新規製剤を提供することによって、タキソールの投与に関連する問題を軽減することを追求する。特に、本発明は、有機溶媒の必要性を低減させるような便利かつ経済的に有利なやり方で、溶解特性が改善されたタキソール製剤を生産するための方法を提供することを追求する。

【0004】

30

本発明のその他の目的は、次の説明から明らかになるだろう。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の第一の態様は、タキソールの 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン包接錯体を生産するための方法であって、前記 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが約 0.4～約 0.9 の置換度を有し、タキソールと、タキソールの 1-100 倍のモル比の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとを混合する工程を含む方法を提供することである。

【0006】

タキソールに対する 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのモル比は 1-500:1 が好ましく、1-100:1、1-50:1 または 1-25:1 がより好ましい。

40

【0007】

本明細書で用いられるように、「2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン」という用語は、α-1,4グリコシド結合によって結合した七つの D-グルコース単位の環からなる化合物であって、ある特定の割合で、ヒドロキシル基が、一つのエーテル結合を介して 2-ヒドロキシプロピル官能基で置換された化合物を意味する。

【0008】

定義を目的として、「置換度」という用語は、ヒドロキシプロピル基で置換されているシクロデキストリン分子あたりのヒドロキシル基の平均数を意味する。たとえば、約 0.

50

4～約0.9の置換度とは、シクロデキストリンあたり、平均0.4～0.9のヒドロキシル基がヒドロキシプロピル基で置換されていることを意味する。

【0009】

本発明の方法によって、水への溶解性が顕著に改善された、タキソールの2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン包接錯体（すなわちクラスレート）が形成されるという結果になる。その結果、このように溶解性を改善することによって、ガン患者に投与した時にタキソールをより容易に吸収させることに役立ち、そしてタキソールの生理的影響をより効果的に導くようにできることに役立つ。

【0010】

水系または有機溶媒-水系にて反応を行うことが好ましい。

10

【0011】

エタノール-水の混合液にて反応を行うことが、さらに好ましい。

【0012】

特に好ましい実施形態においては、タキソールをエタノールに溶解させ、そして2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを水に溶解させる。任意のやり方でタキソールを十分に溶解できる限り、エタノールの量は限定されない。同様に、任意のやり方で2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを十分に溶解できる限り、水の量は限定されない。

【0013】

本発明の第二の態様は、タキソールの溶解性を改善するための方法を提供することによって、前記方法は、

20

(i) タキソールをエタノールに溶解させる工程；

(ii) 置換度が約0.4～約0.9の2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを水に溶解させる工程；

(iii) 工程(i)からの溶液を工程(ii)からの溶液と混合し、そして攪拌、振盪または加熱する工程、を含む。

【0014】

数分間～数十分間の間、可能な限り激しく攪拌または振盪を行うことが好ましい。一般的に、溶液を完全に混合するために攪拌することが好ましく、激しく攪拌するために、機械式の攪拌器または磁気式の攪拌器などを用いることがより好ましい。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

以下の好ましい特徴は、本発明の第一の態様および第二の態様の両方に当てはまる。

【0016】

一つの好ましい実施形態においては、本方法は、水の中にある2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンをエタノール性のタキソール溶液に添加する工程を含み、攪拌または振盪する工程の最中に（またはその前に）添加することが好ましい。

【0017】

その他の代替できる好ましい実施形態においては、本方法は、エタノール性のタキソール溶液を、水の中にある2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに添加する工程を含み、攪拌または振盪する工程の最中に（またはその前に）添加することが好ましい。

40

【0018】

別の好ましい実施形態において、タキソールに対する2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのモル比は1-1000:1であり、好ましくは1-500:1であり、より好ましくは1-100:1、1-50:1または1-25:1である。

【0019】

タキソールに対する2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのモル比は、10:1がより好ましい。

【0020】

50

タキソールに対する 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのモル比は、5：1 がさらに好ましい。

【0021】

タキソールに対する 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのモル比は、1：1 が特に好ましい。

【0022】

実験から、タキソールに対する 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの比が 1：1 の下限値に満たない場合、タキソールの溶解性は有意に増加しないのに対して、1000：1 を超える場合、過剰量の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが包接錯体の形成を阻止することが示された。

10

【0023】

高い割合のタキソールを 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと混合した場合、タキソールの一部が溶解しきれないまま残存するかもしれないことが注目される。このような場合、ろ過によって、溶解しなかった化合物を反応混合物から取り除くことができる。

【0024】

好ましい実施形態においては、反応時間は 1 分間～48 時間である。

【0025】

別の好ましい実施形態においては、水の重量に基づいて、0.0001～200 重量%の濃度の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが存在する。

20

【0026】

水の重量に基づいて、1～50 重量%の濃度の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが存在することが、さらに好ましい。

【0027】

別の好ましい実施形態においては、タキソールのモル量の 1～100, 000, 000 倍の濃度の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが存在する。

【0028】

タキソールのモル量の 100～100, 000 倍の量の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが存在することが、より好ましい。

【0029】

30

一つの特に好ましい実施形態においては、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを水に溶解させているのと同時にタキソールをエタノールに溶解させて、タキソールのモル量の 1～100, 000, 000 倍の、好ましくは 100～100, 000 倍の 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含む水溶液を作製する。次いで、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液をタキソール溶液に添加する。あるいは、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを直接タキソール溶液に添加してもよい。添加と同時に、好ましくは攪拌器などを用いて激しいやり方でタキソール溶液を攪拌する。

【0030】

好ましい実施形態においては、約 15～約 90℃の温度で反応を行う。包接反応を行う温度に特に制限はなく、室温で反応は十分な程度に進行する。反応時間は通常、数分～数時間の範囲である。

40

【0031】

特に好ましい実施形態においては、約 15～約 40℃の温度で反応を行う。

【0032】

本発明の第三の態様は、タキソールの 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン包接錯体であって、前記 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの置換度が約 0.4～約 0.9 である包接錯体に関する。

【0033】

本発明によるところのタキソールの包接産物は、水相への溶解性が顕著に改善され、し

50

たがって、ガンを患う患者の体の病的な部分により効果的なやり方でこれを送達することができる。

【0034】

本発明の特に好ましい実施形態においては、タキソールの2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン包接産物の水溶液を乾燥させて粉末を作製することができる。このようにして、安定したタキソールの2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン包接錯体を得てもよく、このものは水への溶解性が高い。

【0035】

本発明に従うところのタキソールの2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン包接錯体を、種々の異なる形態で用いてもよい。たとえば、注射用の薬剤として調製してもよく、またはさらなる加工を伴わない粉末として用いてもよい。または粉末を粒状にしてもよく、錠剤にしてもよく、またはカプセル内に充填してもよい。本発明の包接産物をもととの溶液の形態で用いてもよい。

【0036】

[医薬組成物]

一つの好ましい実施形態においては、本発明のタキソール包接錯体を薬学的に許容され得る希釈剤、担体または賦形剤（これらの組み合わせを含む）と混合して、医薬組成物を作製する。

【0037】

この医薬組成物は、医学および獣医学においてヒトまたは動物に用いるためのものであり、そして通常、一種以上の任意の薬学的に許容され得る希釈剤、担体または賦形剤を含む。治療に用いるための許容され得る担体または希釈剤は、製薬分野において周知のものであり、たとえば、レミントンの薬学（Remington's Pharmaceutical Sciences）、Mack Publishing社（エイ・アール・ジェナーロ（A. R. Gennaro）編、1985年）に記載されている。担体、賦形剤または希釈剤の薬学的な選択対象を、意図する投与経路および標準的な薬学の実務に関して選ぶことができる。担体、賦形剤または希釈剤として、またはそれらに加えて、任意の適切な（単数もしくは複数の）結合剤、（単数もしくは複数の）潤滑剤、（単数もしくは複数の）懸濁化剤、（単数もしくは複数の）コーティング剤、（単数もしくは複数の）可溶化剤を医薬組成物に含めてもよい。

【0038】

適切な担体の例としては、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。適切な希釈剤の例としては、エタノール、グリセロールおよび水が挙げられる。

【0039】

適切な結合剤の例としては、デンプン、ゼラチン、グルコース、無水乳糖、フリーフローラクトース、 β -ラクトース、コーン甘味料などの天然糖、アカシア、トラガカントなどの天然および合成ゴム、またはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースならびにポリエチレングリコールが挙げられる。

【0040】

適切な潤滑剤の例としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。

【0041】

防腐剤、安定剤、色素さらには香料を医薬組成物に添加してもよい。防腐剤の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸およびp-ヒドロキシ安息香酸エステルが挙げられる。酸化防止剤および懸濁化剤を用いてもよい。

【0042】

種々の送達システムに依存して、異なる製剤の必要条件があってもよい。一例として、小型のポンプを用いて投与されるように、またはたとえば点鼻薬もしくは吸入用のエアゾ

10

20

30

40

50

ールもしくは摂取可能な溶液としての粘膜経路にて投与されるように、またはたとえば静脈内経路、筋肉内経路もしくは皮下経路によって送達されるよう製剤化された組成物の注射用の形態によって非経口的に投与されるように、本発明の錯体を製剤化してもよい。あるいは、組み合わせた経路によって投与されるように、製剤を設計してもよい。

【0043】

[投与]

上記の方法に従って得られるタキソールの2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン包接錯体を、患者の静脈内に、口内にまたは別の経路を介して投与してもよい。このように投与することによって、微量ではあるが効果が高い投与量のタキソールを患者に送達してもよい。

10

【0044】

タキソールの2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン包接錯体を単独で投与してもよいが、たとえば、意図する投与経路および標準的な薬学の実務に関して選択された適切な薬学上の賦形剤、希釈剤または担体とこの錯体とを混合する場合、一般的に、医薬組成物として投与されることとなる。

【0045】

即時に放出、遅延型の放出、改変された放出、持効型の放出、パルス型の放出または徐放型の放出として応用するために、たとえば、錠剤、カプセル、卵状のもの、エリキシル、溶液または懸濁液の形態で、この錯体を（たとえば経口的にまたは局所に）投与することができ、香料または着色剤を含んでもよい。

20

【0046】

錯体の形態が錠剤の場合、錠剤に、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウムおよびグリシンなどの賦形剤、デンプン（コーンスターチ、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプンが好ましい）、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよび特定のケイ酸塩複合体などの崩壊剤、ならびにポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ショ糖、ゼラチンおよびアカシアなどの造粒用結合剤を含めてもよい。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリルおよびタルクなどの潤滑剤を含めてもよい。

【0047】

同様のタイプの固体組成物を、ゼラチンカプセル中の増量剤として用いてもよい。この点に関する好ましい賦形剤としては、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖または高分子ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液および／またはエリキシルに関して言えば、この化合物を、種々の甘味料または香料、着色剤または色素と共に、乳化剤および／または懸濁化剤と共に、ならびに水、エタノール、プロピレングリコールおよびグリセリン、およびこれらを組み合わせたものなどの希釈剤と共に混合してもよい。

30

【0048】

投与（送達）経路としては、口（たとえば錠剤、カプセルまたは摂取可能な溶液として）、局所、粘膜（たとえば点鼻薬または吸入用のエアゾールとして）、鼻、非経口（たとえば注射用の形態によって）、胃腸、脊髄内、腹腔内、筋肉内、静脈内、子宮内、眼内、皮内、頭蓋内、気管内、腔内、脳室内、大脳内、皮下、眼球内（硝子体内または前房内を含む）、経皮、直腸、口腔内、腔、硬膜外、舌下の一つ以上が挙げられるが、これらには限定されない。

40

【0049】

本発明の錯体を非経口的に投与する場合、このような投与の具体例としては、静脈内、動脈内、腹腔内、クモ膜下、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内または皮下にこの化合物を投与することの一種以上を含む；および／または注入技術を用いて投与する。

【0050】

非経口的に投与するためには、この錯体を滅菌水溶液の形態とすればよい。この滅菌水溶液には、その他の物質、たとえばその溶液を血液と等張とするのに十分な塩またはグル

50

コース、が含まれてもよい。必要に応じて、水溶液は適切に緩衝化されているべきである（3～9のpHが好ましい）。無菌条件下で非経口的な製剤を適切に調製することは、当業者が周知の標準的な製薬技術によって容易に達成できる。

【0051】

口腔内または舌下にて投与するために、従来のやり方で製剤化することができる錠剤または菓子錠剤の形態で、この錯体を投与すればよい。

【0052】

示されるように、吸入によって鼻腔内に本発明の錯体を投与することができ、そして適切な噴霧剤、たとえば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA 134A（商標））または1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227EA（商標））などのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素またはその他の適切なガス、を用いることによって、加圧された容器、ポンプ、スプレーまたは噴霧器から出される乾燥粉末の吸入器またはエアゾールスプレーの形態によって都合よく送達される。加圧されたエアゾールの場合において、測定された量を送達するバルブを具備させることによって投与単位を定めてもよい。加圧された容器、ポンプ、スプレーまたは噴霧器には、有効成分の溶液または懸濁液、たとえば溶媒としてエタノールおよび噴霧剤の混合物を用いる場合、トリオレイン酸ソルビタンなどの潤滑剤がさらに含まれてもよい、が含まれてもよい。吸入器すなわち吸入装置にて用いるための（たとえばゼラチンから作られている）カプセルおよびカートリッジを製剤化して、薬剤とラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末の混合物を含めてもよい。

【0053】

あるいは、本発明の錯体を座薬または腔坐薬の形態で投与することができる。またはゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏または粉剤の形態で局所に適用してもよい。本発明の錯体を皮膚にすなわち経皮的に投与してもよく、たとえば、皮膚用パッチ剤を用いる。肺の経路、直腸の経路または眼の経路によって、この錯体を投与してもよい。眼に用いるためには、この錯体を、等張で、pHが調節された無菌の塩溶液の微粒子懸濁液として、または、好ましくは、等張で、pHが調節された無菌の塩溶液として製剤化すればよく、必要に応じて塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤を組み合わせる。あるいは、この錯体をワセリンなどの軟膏内にて製剤化してもよい。

【0054】

皮膚に局所的に適用するためには、本発明の錯体を、たとえば、一種以上の次のもの、鉱物油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン化合物、乳化剤および水、の混合物の中で懸濁または溶解している有効成分を含む適切な軟膏として製剤化すればよい。あるいは、たとえば、一種以上の次のもの：鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルのろう、セテアルルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水、の混合物の中で懸濁または溶解している適切なローションまたはクリームとして製剤化することができる。

【0055】

[投与レベル]

通常、個々の患者に最も適すると思われる実際の投与量を決定するのは主治医だろう。任意の特定の患者に適した特定の投与レベルおよび投与頻度は変化してもよく、そして採用される特定の錯体の活性、代謝安定性およびその錯体の活性の継続時間、年齢、体重、総合的な健康状態、性別、食習慣、投与の形態および時間、排泄の速度、薬剤の組み合わせ、特定の症状の重症度、ならびに個別に行われている治療法を含む種々の要素に依存するだろう。

【0056】

必要性に応じて、0.01～30mg/体重kgの投与量にて、具体的には0.1～10mg/kgにて、より好ましくは0.1～1mg/kgにて、この錯体を投与すべ

ばよい。

【0057】

ところで、次の非限定的な実施例を参照することによって、本発明を説明する。

【実施例】

【0058】

[シクロデキストリン－パクリタキセル溶液の調製]

〈溶液A（0.35Mの2－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン）の調製〉

45.5gの2－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（DS0.61）を50mLの水に溶解させ、次いでさらに100mLの水で希釈した。

【0059】

〈溶液B（パクリタキセル）の調製〉

パクリタキセル（30mg）を1mLの無水エタノールに溶解させ、清澄な溶液が得られるまで攪拌した。

【0060】

〈錯体溶液の調製〉

手短にかつ激しく振盪させて溶液Aと溶液Bとを混合し、全く曇りがない清澄な溶液を得た。この溶液をさらに200mLの水で希釈した。凍結乾燥に適した、イグルー型のゴム栓付きの600mLのバイアルにこの溶液を入れ、凍結乾燥器に取り付けた。

【0061】

〈凍結乾燥処理〉

棚の物品を－20℃/時間の速度で、室温から－40℃まで冷却した。生成物の温度が少なくとも－35℃に達した時に、その温度を1時間維持した。次いで、凝縮装置を少なくとも－60℃に冷却した。真空ポンプの作動を始めて、圧力を0.1mbar以下に低下させた。次いで、＋20℃/時間の速度で、温度が＋20℃となるまで棚の物品を加熱した。微量の窒素を抽気して0.25mbarの圧力を維持し、そして生成物の温度を少なくとも15℃とした。20℃/時間の速度で、温度が＋40℃となるまで棚の物品を加熱した。生成物の温度を少なくとも35℃とし、そして8時間以上維持した。次いで、窒素によって圧力を最大で0.8barとし、真空状態を終了した。ゴム栓を閉じ、そしてバイアルに切れ目を入れた。

【0062】

〈生成物の詳細〉

水分含量は1%未満。

200mLの水を用いての再構成時間：60秒未満。

パクリタキセルのアッセイ：30mg/バイアル。

生成物の有効期限（安定性）：2年を超える。

【0063】

本発明の範囲および精神を逸脱することなく、記載された本発明の方法を様々に修飾したり改変することは、当業者にとって自明である。特定の好ましい実施形態との関連において、本発明を記載してきたにもかかわらず、請求の範囲にあるような本発明が、このような特定の実施形態にまで過度に制限されるべきでないことを理解すべきである。実際のところ、本発明を実施するために記載された形態の、当業者にとって自明である種々の修飾は、本発明の範囲内であることを意図するものである。

10

20

30

40

フロントページの続き

(72)発明者 カグカディス, コンスタンティノス・アナスタシオス
ギリシャ国, アテネ, ジーアール - 1 6 4 5 2 アルギルーポリス, ナフプリュー 1 3

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特開平07-053396 (JP, A)
特表平08-510232 (JP, A)
国際公開第01/013841 (WO, A1)
特表昭61-500788 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 305/00-305/14
A61K 9/00-9/72, 47/00-47/48
31/337
A61P 1/00-43/00
C08B 37/16
JSTPlus (JDream2)
JMEDPlus(JDream2)
JST7580 (JDream2)