

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4611641号
(P4611641)

(45) 発行日 平成23年1月12日(2011.1.12)

(24) 登録日 平成22年10月22日(2010.10.22)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20

請求項の数 22 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-577854 (P2003-577854)
(86) (22) 出願日	平成15年3月20日(2003.3.20)
(65) 公表番号	特表2005-526785 (P2005-526785A)
(43) 公表日	平成17年9月8日(2005.9.8)
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/008547
(87) 国際公開番号	W02003/080024
(87) 国際公開日	平成15年10月2日(2003.10.2)
審査請求日	平成18年2月7日(2006.2.7)
(31) 優先権主張番号	60/365,524
(32) 優先日	平成14年3月20日(2002.3.20)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者	500370883 エラン ファーマ インターナショナル、 リミテッド アイルランド国、カウンティ ウェストミ ス、アスロン、モンクスランド
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(72) 発明者	ボッシュ、ウィリアム、エイチ。 アメリカ合衆国 19010 ペンシルヴ アニア州、ブライン マウア、ロドニー サークル 237

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MAPキナーゼ阻害剤のナノ粒子組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ナノ粒子マイトジェン活性化タンパク質(MAP)キナーゼ阻害剤組成物であって、

(a) 2000nm未満の有効平均粒径を有する低溶解性MAPキナーゼ阻害剤またはその塩の粒子；および

(b) MAPキナーゼ阻害剤またはその塩の粒子の表面に吸着された少なくとも1種の表面安定剤、

を含み、上記MAPキナーゼ阻害剤が：

MAPK、細胞外調節キナーゼ(ERK)、MEK、MEKK、細胞外調節キナーゼ1(ERK1)、細胞外調節キナーゼ2(ERK2)、Raf、MOS、p21ras、GRB2、SOS、c-junアミノ末端タンパク質キナーゼ(JNK)、c-jun、ストレス活性化タンパク質キナーゼ(SAPK)、JNKK、PAK、RAC、およびp38からなる群から選択されるMAPキナーゼ因子を阻害する、VX-745であり；

前記表面安定剤は、下記からなる群から選ばれた、上記組成物；

ポロキサマー、ヒドロキシプロピルセルロース、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびポリビニルピロリドン。

【請求項2】

MAPキナーゼ阻害剤が結晶相、無定形相、半結晶相、半無定形相、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤の有効平均粒径が1900nm未満、1800nm未満、1700nm未満、1

10

20

600nm未満、1500nm未満、1400nm未満、1300nm未満、1200nm未満、1100nm未満、1000nm未満、900nm未満、800nm未満、700nm未満、600nm未満、500nm未満、400nm未満、300nm未満、250nm未満、200nm未満、100nm未満、75nm未満、および50nm未満からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

組成物が：

- (a) 経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、脳槽内、腔内、腹腔内、局部、バツカル、経鼻、および局所投与からなる群から選択される投与用に；および/または
 (b) 分散液、ジェル、エロゾル、軟膏、クリーム、制御放出製剤、高速融解製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル、遅延放出製剤、長期放出製剤、パルス放出製剤、ならびに高速放出および制御放出混合製剤からなる群から選択される投与剤形に製剤される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 5】

組成物がさらに 1 以上の製薬上許容される賦形剤、担体、またはそれらの組合わせを含んでなる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

- (a) MAPキナーゼ阻害剤と少なくとも 1 種の表面安定剤の、他の賦形剤を含まない全組合わせ重量を基準として、MAPキナーゼ阻害剤が重量により 99.5% ~ 0.001%、95% ~ 0.1%、および 90% ~ 0.5% からなる群から選択される量で存在し；および/または
 (b) 少なくとも 1 種のMAPキナーゼ阻害剤と少なくとも 1 種の表面安定剤の、他の賦形剤を含まない全組合わせ重量を基準として、少なくとも 1 種の表面安定剤が重量により 0.5% ~ 99.999%、5.0% ~ 99.9%、および 10% ~ 99.5% からなる群から選択される量で存在する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 7】

少なくとも 2 種の表面安定剤を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

表面安定剤がアニオン表面安定剤、カチオン表面安定剤、イオン表面安定剤、および双イオン表面安定剤からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 9】

組成物が 1 種以上のMAPキナーゼ阻害剤を含み、少なくとも 1 種のMAPキナーゼ阻害剤が 2ミクロンを超える有効平均粒径を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

2ミクロン未満の有効平均粒径を有する少なくとも 1 種のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物をさらに含み、上記のさらなるナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物が請求項 1 に記載のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物の粒径と異なる有効平均粒径を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

少なくとも 1 種の非MAPキナーゼ阻害剤活性薬をさらに含み、

上記活性薬が、アミノ酸、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、栄養補助食品、サプリメント食品、中枢神経系刺激薬、カロテノイド、副腎皮質ステロイド、エラストラーゼ阻害剤、抗真菌薬、アルキルキサンチン、腫瘍治療薬、抗催吐薬、鎮痛薬、オピオイド、解熱剤、心血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝血薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、血圧降下薬、抗ムスカリン薬、抗放線菌薬、抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、鎮静薬、収斂薬、 α -アドレナリン受容体遮断薬、 β -アドレナリン受容体遮断薬、血液製剤、代替血液、強心薬、造影剤、副腎皮質ステロイド、咳抑制薬、診断薬、画像診断薬、利尿薬、ドーパミン作動薬、止血剤、免疫薬、脂質調節薬、筋弛緩薬、副交感神経様作用薬、副甲状

40

50

腺カルシトニンおよびビホスホン酸、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、刺激薬、食欲抑制薬、交感神経模倣薬、甲状腺薬、血管拡張薬、血管モジュレーター、キサンチン、 μ 受容体アンタゴニスト、 κ 受容体アンタゴニスト、非麻薬性鎮痛薬、モノアミン摂取阻害剤、アデノシン調節薬、カンナビノイド誘導体、サブスタンスPアンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、およびナトリウムチャンネル遮断薬からなる群から選択され、

さらに、上記栄養補助食品がルテイン、葉酸、脂肪酸、果実エキス、植物エキス、ビタミンサプリメント、ミネラルサプリメント、ホスファチジルセリン、リポ酸、メラトニン、グルコサミン/コンドロイチン、アロエ・ベラ、ガッグル、グルタミン、アミノ酸、緑茶、リコペン、全食品、食品添加物、ハーブ、植物栄養剤、抗酸化剤、果実のフラボノイド成分、月見草油、アマ種子、魚油、海洋動物油、およびプロバイオティクスからなる群から選択される、

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

少なくとも 1 種の非MAPキナーゼ阻害剤活性薬が2ミクロン未満の有効平均粒径を有するか、または少なくとも 1 種の非MAPキナーゼ阻害剤活性薬が2ミクロンを超える有効平均粒径を有する、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

投与の際に組成物が再分散して、MAPキナーゼ阻害剤粒子が2ミクロン未満、1900nm未満、1800nm未満、1700nm未満、1600nm未満、1500nm未満、1400nm未満、1300nm未満、1200nm未満、1100nm未満、1000nm未満、900nm未満、800nm未満、700nm未満、600nm未満、500nm未満、400nm未満、300nm未満、250nm未満、200nm未満、150nm未満、100nm未満、75nm未満、および50nm未満からなる群から選択される粒径を有し、

組成物が固体投与剤形である、

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

組成物が無菌濾過されている、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

(a) 摂食のもとで投与したときに、絶食条件と比較して、組成物が有意差のある吸収レベルを生じず；および/または

(b) 摂食のもとで投与したときに、絶食条件と比較して、組成物が有意差のある吸収速度 (T_{max}) を生じない、

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

(a) 摂食のもとで投与したときの絶食状態と対比した本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物の吸収の差が、100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、および3%未満からなる群から選択され；および/または

(b) 摂食のもとで投与したときの絶食状態と対比した本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物の T_{max} の差が100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、または3%未満である、

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

(a) 投与時に、 T_{max} が同じ用量で投与した同じMAPキナーゼ阻害剤の通常非ナノ粒子組成物のそれより小さく；および/または

(b) 投与時に、組成物の C_{max} が同じ用量で投与した同じMAPキナーゼ阻害剤の通常非ナノ粒子組成物の C_{max} より大きい、

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

10

20

30

40

50

(a) 同じ用量で投与した同じMAPキナーゼ阻害剤の非ナノ粒子組成物との比較薬物動態試験において、ナノ粒子組成物が、上記MAPキナーゼ阻害剤の非ナノ粒子組成物により示される T_{max} の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、および10%未満からなる群から選択される T_{max} を示し；および/または

(b) 同じ用量で投与した同じMAPキナーゼ阻害剤の非ナノ粒子組成物との比較薬物動態試験において、ナノ粒子組成物が、上記MAPキナーゼ阻害剤の非ナノ粒子組成物が示す C_{max} より、5%を超える、10%を超える、15%を超える、20%を超える、30%を超える、40%を超える、50%を超える、60%を超える、70%を超える、80%を超える、90%を超える、100%を超える、110%を超える、120%を超える、130%を超える、140%を超える、および150%を超える値からなる群から選択される C_{max} を示し；および/または

(c) 投与後に、組成物が2.5時間未満、2.25時間未満、2時間未満、1.75時間未満、1.5時間未満、1.25時間未満、1.0時間未満、50分間未満、40分間未満、30分間未満、25分間未満、20分間未満、15分間未満、または10分間未満からなる群から選択される T_{max} を有する、

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

少なくとも1種の低溶解性MAPキナーゼ阻害剤の粒子と少なくとも1種の表面安定剤とを、2ミクロン未満の有効平均粒径を有し、表面安定剤がMAPキナーゼ阻害剤またはその塩の粒子の表面に吸着された、MAPキナーゼ阻害剤組成物を得るために十分な時間および条件のもとで接触させることを含む、マイトジェン活性化タンパク質(MAP)キナーゼ阻害剤組成物を作製する方法であって、

上記MAPキナーゼ阻害剤が：

MAPK、細胞外調節キナーゼ(ERK)、MEK、MEKK、細胞外調節キナーゼ1(ERK1)、細胞外調節キナーゼ2(ERK2)、Raf、MOS、p21ras、GRB2、SOS、c-junアミノ末端タンパク質キナーゼ(JNK)、c-jun、ストレス活性化タンパク質キナーゼ(SAPK)、JNKK、PAK、RAC、およびp38からなる群から選択されるMAPキナーゼ因子を阻害する、VX-745であり；

前記表面安定剤が、下記からなる群から選ばれた、上記方法；

ポロキサマー、ヒドロキシプロピルセルロース、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびポリビニルピロリドン。

【請求項 20】

上記の接触が粉碎よりなり、上記の粉碎が湿式粉碎であるか、または上記の接触が均質化よりなる、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

上記の接触が、

(a) MAPキナーゼ阻害剤粒子を溶媒に溶解し；

(b) 得られるMAPキナーゼ阻害剤溶液を少なくとも1種の表面安定剤を含む溶液に加え；そして

(c) それに非溶媒を加えることにより溶解したMAPキナーゼ阻害剤を少なくとも1種の表面安定剤がその表面に結合した状態で沈降させること；

を含んでなる、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

選択的MAPキナーゼ阻害剤を必要とする症状、および/または炎症性疾患、関節リウマチまたはクローン病を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明はマイトジェン活性化タンパク質(Mitogen-Activated Protein)(MAP)キナー

10

20

30

40

50

ぜ阻害剤のナノ粒子製剤、ならびにかかる組成物を作製するおよび使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

A. ナノ粒子組成物に関する背景

米国特許第5,145,684号(「'684特許」)に初めて記載されたナノ粒子組成物は低溶解度の治療または診断薬から成る粒子であって、その表面に非架橋の表面安定剤を吸着している。'684特許はMAPキナーゼ阻害剤を含むナノ粒子組成物を記載していないので、本発明は'684特許に開示されたそれを超える改良である。

10

【0003】

'684特許は活性薬をスクリーニングして、ナノ粒子組成物の生産を可能にする有用な表面安定剤を同定する方法を記載する。全ての表面安定剤が、全ての活性薬に対して安定した塊りのない組成物を生成する機能を有しうるのではない。

【0004】

ナノ粒子組成物を作製する方法は、例えば、米国特許第5,518,187号および第5,862,999号、両方とも「製薬物質を粉碎する方法(Method of Grinding Pharmaceutical Substances)」;米国特許第5,718,388号「製薬物質を粉碎する連続的方法(Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances)」ならびに米国特許第5,510,118号「ナノ粒子を含有する治療組成物を調製する方法(Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles)」に記載されている。

20

【0005】

ナノ粒子組成物はまた、例えば、米国特許第5,298,262号「滅菌中の粒子の塊り形成を防止するためのイオン性曇り点修飾剤の使用(Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization)」;米国特許第5,302,401号「凍結乾燥中の粒径成長を減少させる方法(Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization)」;米国特許第5,318,767号「医療画像診断に有用なX線造影組成物(X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging)」;米国特許第5,326,552号「高分子量非イオン界面活性剤を用いるナノ粒子X線血液プール造影剤用の新規製剤(Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants)」;米国特許第5,328,404号「ヨウ素化芳香族プロパン二酸塩を用いるX線画像診断の方法(Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates)」;米国特許第5,336,507号「ナノ粒子塊り形成を減少させるための帯電リン脂質の使用(Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation)」;米国特許第5,340,564号「粒子塊り形成を防止しかつ安定性を増加するためのOlin 10-Gを含む製剤(Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability)」;米国特許第5,346,702号「滅菌中の粒子の塊り形成を防止するための非イオン性曇り点修飾剤の使用(Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization)」;米国特許第5,349,957号「非常に小さい磁性デキストラン粒子の調製および磁気特性(Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles)」;米国特許第5,352,459号「滅菌中の粒子の塊り形成を防止するための精製された表面修飾剤の使用(Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization)」;米国特許第5,399,363号および第5,494,683号、名称は両方とも「表面修飾した抗癌ナノ粒子(Surface Modified Anticancer Nanoparticles)」;米国特許第5,401,492号「磁気共鳴増強剤としての水不溶性の非磁性マンガン粒子(Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents)」;米国特許第5,429,824号「ナノ粒子安定剤としてのチロキサポールの使用(Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer)」;米国特許第5,447,710号「高分子量非イオン界面活性剤を用いるナノ粒子X線血液プール造影剤を作製する方法(Method for Mak

30

40

50

ing Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants)」；米国特許第5,451,393号「医療画像診断に有用なX線造影組成物(X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging)」；米国特許第5,466,440号「製薬上許容される粘土と組合わせた胃腸診断X線造影剤の製剤(Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays)」；米国特許第5,470,583号「塊り形成を軽減するための帯電リン脂質を含有するナノ粒子組成物を調製する方法(Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation)」；米国特許第5,472,683号「血液プールおよびリンパ系画像診断用X線造影剤としてのナノ粒子診断混合無水カルバミン酸(Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging)」；米国特許第5,500,204号「血液プールおよびリンパ系画像診断用X線造影剤としてナノ粒子診断二量体(Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging)」；米国特許第5,518,738号「ナノ粒子NSAID製剤(Nanoparticulate NSAID Formulations)」；米国特許第5,521,218号「X線造影剤用のナノ粒子ヨードジパミド誘導体(Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents)」；米国特許第5,525,328号「血液プールおよびリンパ系画像診断用のナノ粒子診断ジアトリゾキシエステルX線造影剤(Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging)」；米国特許第5,543,133号「ナノ粒子を含有するX線造影組成物を調製する方法(Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles)」；米国特許第5,552,160号「表面修飾NSAIDナノ粒子(Surface Modified NSAID Nanoparticles)」；米国特許第5,560,931号「消化性油または脂肪酸中のナノ粒子分散液としての化合物の製剤(Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids)」；米国特許第5,565,188号「ナノ粒子用表面修飾剤としてポリアルキレンブロックコポリマー(Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles)」；米国特許第5,569,448号「ナノ粒子組成物用安定剤コーティングとしての硫酸化非イオン性ブロックコポリマー界面活性剤(Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions)」；米国特許第5,571,536号「消化性油または脂肪酸中のナノ粒子分散液としての化合物の製剤(Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible OilsまたはFatty Acids)」；米国特許第5,573,749号「血液プールおよびリンパ系画像診断用X線造影剤としてナノ粒子診断混合無水カルボン酸(Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging)」；米国特許第5,573,750号「画像診断X線造影剤(Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents)」；米国特許第5,573,783号「保護オーバーコートを有する、再分散性ナノ粒子フィルムマトリックス(Redis dispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats)」；米国特許第5,580,579号「高分子量、直鎖ポリ(エチレンオキシド)ポリマーにより安定化したナノ粒子を用いる、消化管内における部位特異的付着(Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers)」；米国特許第5,585,108号「製薬上許容される粘土と組合わせた経口胃腸治療薬の製剤(Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays)」；米国特許第5,587,143号「ナノ粒子組成物用安定剤コーティングとしてのブチレンオキシド-エチレンオキシドブロックコポリマー界面活性剤(Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions)」；米国特許第5,591,456号「分散安定剤としての、ヒドロキシプロピルセルロースを伴う粉碎したナプロキセン(Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer)」；米国特許第5,593,657号「非イオンおよびアニオン安定剤により安定化した新規バリウム塩製剤(Novel Barium Salt Formulatio

ions Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers)」；米国特許第5,622,938号「ナノ結晶用の糖ベース界面活性剤 (Sugar Based Surfactant for Nanocrystals)」；米国特許第5,628,981号「経口胃腸診断X線造影剤および経口胃腸治療薬の製剤の改善 (Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents)」；米国特許第5,643,552号「血液プールおよびリンパ系画像診断用のX線造影剤としてナノ粒子診断混合無水炭酸 (Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging)」；米国特許第5,718,388号「製薬物質を粉碎する連続的方法 (Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances)」；米国特許第5,718,919「イブプロフェンのR(-)エナンチオマーを含有するナノ粒子 (Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen)」号；米国特許第5,747,001号「ベクロメタゾンナノ粒子分散液を含有するエアロゾル (Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions)」；米国特許第5,834,025号「静脈投与したナノ粒子製剤が誘発する有害な生理学的反応の軽減 (Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions)」；米国特許第6,045,829号「セルロース表面安定剤を用いる、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ阻害剤のナノ粒子製剤 (Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers)」；米国特許第6,068,858号「セルロース表面安定剤を用いる、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ阻害剤のナノ粒子製剤を作製する方法 (Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers)」；米国特許第6,153,225号「ナノ粒子ナプロキセンの注射用製剤 (Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen)」；米国特許第6,165,506号「ナノ粒子ナプロキセンの新しい固体投与剤形 (New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen)」；米国特許第6,221,400号「ヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ阻害剤のナノ粒子製剤を用いて哺乳類動物を治療する方法 (Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors)」；米国特許第6,264,922号「ナノ粒子分散液を含有する噴霧エアロゾル (Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions)」；米国特許第6,267,989号「ナノ粒子組成物の結晶成長および粒子塊り形成を防止する方法 (Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions)」；米国特許第6,270,806号「ナノ粒子組成物の表面安定剤としてPEG誘導体化脂質の使用 (Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions)」；米国特許第6,316,029号「急速に崩壊する固体経口投与剤形 (Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form)」；米国特許第6,375,986号「ポリマー表面安定剤とスルホコハク酸ナトリウムジオクチルの相乗的組合わせを含む固体投与ナノ粒子組成物 (Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate)」；米国特許第6,428,814号「カチオン表面安定剤を有する生物接着性ナノ粒子組成物 (Bioadhesive Nanoparticulate compositions having cationic surface stabilizers)」；米国特許第6,431,478号「小規模ミル (Small Scale Mill)」；および米国特許第6,432,381号「薬物送達を上部および/または下部胃腸管にターゲティングする方法 (Methods for targeting drug delivery to the upper and/or lower gastrointestinal tract)」にも記載され、これらは全て特定して参照により組み入れられる。さらに、2002年1月31日に公開された米国特許出願第20020012675 A1号「徐放性ナノ粒子組成物 (Controlled Release Nanoparticulate Compositions)」はナノ粒子組成物を記載しており、これは特定して参照により組み入れられる。

【 0 0 0 6 】

無定形小粒子組成物は、例えば、米国特許第4,783,484号「微粒子組成物および抗微生物薬としてのその使用 (Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial A

gent)」；米国特許第4,826,689号「水不溶性有機化合物から均一な粒径の粒子を作製する方法 (Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds)」；米国特許第4,997,454号「不溶性化合物から均一な粒径の粒子を作製する方法 (Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds)」；米国特許第5,741,522号「気泡を内部に取込むための、超微粒で塊りを形成しない均一粒径の多孔質粒子および方法 (Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods)」および米国特許第5,776,496号「超音波後方散乱を増強するための超微粒多孔質粒子 (Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter)」に記載されている。

【0007】

10

B. MAPキナーゼ阻害剤に関する背景

MAPキナーゼはセリン/トレオニンキナーゼのファミリーを記載するために使われる一般名である。MAPキナーゼはまた、細胞外シグナル調節性プロテインキナーゼ (extracellular signal-regulated protein kinases) またはERKとも呼ばれ、3キナーゼカスケードの末端酵素である。関係するが区切られたシグナル伝達経路に対する3キナーゼカスケードの反復が、一経路内で逐次的に作用するモジュール多機能シグナル伝達要素としてのMAPK経路の概念を生み、この経路ではそれぞれの酵素がリン酸化してそれによりシーケンスの次のメンバーを活性化することが特徴である。このようにして、標準的MAPKモジュールは3つのプロテインキナーゼからなる：すなわち、或るMAPKキナーゼ (またはMEKK) が或るMAPKキナーゼ (またはMEK) を活性化し、これが、順に、或るMAPK/ERK酵素を活性化する。

20

【0008】

MAPK/ERK、JNK (c-junアミノ末端プロテインキナーゼ (またはSAPK))、およびp38カスケードは、それぞれMEKK、MEKおよびERK、またはMAPKスーパーファミリーメンバーを含む3つの酵素モジュールからなる。様々な細胞外シグナルはそれらのそれぞれの細胞表面受容体と連合すると初期事象をトリガーし、次いでこのシグナルが細胞内部に伝達され、そこで適当なカスケードを活性化する。

【0009】

以下に、MAPキナーゼシグナル伝達経路に関わる酵素の概要を掲げる。Cobbら、「MAPキナーゼシグナル経路 (MAP Kinase Signaling Pathways)」, Promega Note, 59:37 (1996) ; および<http://www.promega.com/pnotes/59/5644f/5644f.html>を参照。現在のところ、3つの最も特徴付けされているMAPキナーゼファミリーは細胞外調節性キナーゼ1および2 (ERK1/2)、c-jun N-末端キナーゼ46および54 (JNK46/JNK54)、およびp38キナーゼである。

30

【0010】

MAPキナーゼシグナル伝達経路に関わる酵素

一般経路

MAPKはマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (またはERK) スーパーファミリーであって、TXYコンセンサス配列を触媒コアに有する。ERK1/2、p38HOG、およびJNK/SAPKは、平行経路における関係するが別個の末端酵素である。

40

【0011】

ERKは細胞外シグナル調節性プロテインキナーゼ (またはMAPK) である。

【0012】

MEKはMAPK (ERK) キナーゼであって、TXYコンセンサス配列内のThrおよびTyrの両方をリン酸化することによりMAPKを活性化するSer/Thr/Tyr特異的プロテインキナーゼである。

【0013】

MEKKはMEKキナーゼまたはMAPKキナーゼである。1以上のMEK酵素を触媒コア内のSerまたはThr残基 (Ser-X-X-X-Ser / Thr) において二重にリン酸化し、それにより活性化するSer/Thr特異的プロテインキナーゼである。

【0014】

50

ERK/MAPK経路

MAPKはマイトジェン活性化プロテインキナーゼサブファミリーであって、ERK1およびERK2を意味し、触媒コアにTEYコンセンサス配列を有する。

【0015】

ERK；細胞外シグナル調節性プロテインキナーゼ（またはMAPK）である。例としてはERK1（p44）およびERK2（p42）がある。

【0016】

RafはMEKK、MAPK/ERK経路を活性化することが知られる。Rafは3つのイソ型（A-Raf、B-Raf、およびC-Raf-1）を有する。Rafは複数の事象によって活性化され、それらは複数の残基におけるリン酸化およびp21rasとの相互作用を含む。

【0017】

MOSはMAPK/ERKを活性化することが知られる他のMEKK酵素である。

【0018】

p21rasはグアニン-ヌクレオチド結合タンパク質である（GTPと結合し、それを加水分解してGDPにする）。GTPが結合するとき、p21rasは活性コンフォメーションにある。翻訳後、イソプレニル化（C15またはC20脂質分子の結合）の結果として膜に局在化する。

【0019】

GRB2はアダプタータンパク質であって、Src相同性2および3（SH2およびSH3）ドメインを含有し、それがタンパク質チロシンキナーゼ（PTK）をp21rasと連結し、それによりp21rasが介在するRafの活性化を促進する。

【0020】

SOSはRasグアニン-ヌクレオチド交換因子であって、p21ras上のGDPをGTPに交換してそれを活性化する。

【0021】

JNK/SAPK経路

JNKはc-junアミノ末端プロテインキナーゼ（またはSAPK）である。MAPKスーパーファミリーメンバーであって、ストレス、UV、および炎症性サイトカインにより活性化される。触媒コアにTPYコンセンサス配列を有する。

【0022】

c-junはSer残基上のタンパク質リン酸化により調節される転写因子である。Junおよびfosファミリーメンバーとともにホモおよびヘテロダイマーを形成し、それがプロモーターエレメントとの結合および転写の活性化を可能にする。

【0023】

SAPKはストレスで活性化されるプロテインキナーゼ（またはJNK）である。

【0024】

JNKKはSer/Thr/Tyr特異的プロテインキナーゼであって、JNK/SAPK酵素（またはMEK4）を活性化する。

【0025】

PAKはプロテインSer/Thrキナーゼであって、RAC/Cdc42のような小さいGTP結合タンパク質により活性化される。

【0026】

RACは小さいGTP結合タンパク質であって、PAKおよび複数の他のエフェクターを活性化する。

【0027】

p38/HOG経路

p38は哺乳類動物MAPKスーパーファミリーメンバーであって、ストレス、紫外光、および炎症性サイトカインにより活性化される。触媒コアにTGYコンセンサス配列を有する。

【0028】

HOGは哺乳類動物p38酵素の酵母同族体。浸透圧ストレスにより活性化される。

【0029】

10

20

30

40

50

異常調節されたキナーゼは多くの疾患、特に増殖性および炎症性障害における主な病因であるということが次第に認識されている。癌領域において最初に同定される発癌遺伝子の1つは、上皮増殖因子受容体キナーゼ (EGFR) に対するものであったが、その過剰発現は肺、乳、脳、前立腺、GIおよび卵巣癌と関連している。

【0030】

例えば、MAPキナーゼの構成的活性化は多数の癌細胞系統 (膵臓、大腸、肺、卵巣、および腎臓) および様々なヒト器官 (腎臓、大腸、および肺) 由来の原発腫瘍と関連している (Hoshinoら, *Oncogene*, 18 (3): 813-22 (Jan. 1999))。さらに、p38 MAPキナーゼは、炎症の発症および進行と関連する2つのサイトカイン、TNF およびIL-1の産生を調節する。p38 MAPキナーゼ阻害剤はまた、関節リウマチなどの炎症性疾患に加えて、心不全、脳卒中、神経性疾患、およびその他の疾患の治療において将来にある役割を果たしう

10

【0031】

さらに、ERKはMEK1に関する限り唯一の基質であるので、この緊密な選択性は、MAPキナーゼ経路の中心的役割および腫瘍細胞におけるその本質的成分の発現の増強と合体して、この経路の阻害が腫瘍細胞の放射線および化学感作の両方に対する重要なルートでありかつ増殖性疾患における薬理的介入の可能性ある標的であることを示唆する。

【0032】

Sebolt-Leopoldら, *Nat. Med.*, 5(7):810-6 (Jul, 1999)は、MAPキナーゼ (MAPK) 経路の小分子阻害剤を同定するための *in vitro* カスケードアッセイシステムを記載している。グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) -MEK1およびGST-MAPK融合タンパク質を細菌細胞から調製して、これらをこのアッセイシステムにおいてMEK1のMAPKへ、MBP (myelin basic protein (ミエリン基礎タンパク質)) への逐次リン酸化に使用した。スクリーニングにより、MEK1を直接阻害するPD 184352 [2-(2-クロロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-N-シクロプロピルメトキシ-3,4-ジフルオロ-ベンズアミド] を発見した。予備的データは、PD 184352が、肝細胞増殖因子/散乱因子により誘導された上皮細胞 (HT-29大腸癌細胞) の分散を抑制することを示し、その腫瘍侵襲性および転移に対抗する用途を示唆した。このようにMEK阻害剤は、大腸癌の臨床管理に対して、期待される無毒かつ経口の手法である。

20

30

【0033】

MAPキナーゼ阻害剤の例は、MAPキナーゼ阻害剤: AG126、アピゲニン (Apigenin)、HSP 25キナーゼ阻害剤、5-ヨードツベルシジン、MAPキナーゼアンチセンスオリゴヌクレオチド、コントロールMAPキナーゼオリゴヌクレオチド、MAPキナーゼカスケード阻害剤、MAPキナーゼ阻害剤セット1、MAPキナーゼ阻害剤セット2、MEK阻害剤セット、オロモウシン (Olomoucine)、イソオロモウシン、N⁹イソプロピルオロモウシン、p38 MAPキナーゼ阻害剤、PD 98059、PD 98059溶液、PD 169316、SB 202474、SB 202190、SB 202190溶液、SB 202190塩酸塩、SB 202474二塩酸塩、SB 203580、SB 203580溶液、SB 203580塩酸塩、SB 203580スルホン、Ioto-SB 203580、SB 220025、SC 68376、SKF-86002、チルホスチン (Tyrohostin) AG 126、U0124、U0125、U0126、およびZM 336372を含む。CalBioChemカタログのページixxviiiを参照。

40

【0034】

最後に、p38 MAPキナーゼ阻害剤の例は、VX-745 (Vertex Pharmaceuticals Inc.) を含む。さらに、Tocris Cookson社 (St Louis, USA) は様々なMAPキナーゼ阻害剤を <http://www.tocris.com/> に掲げていて、これを以下に示す。

【0035】

SB 202190

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジニル)-1H-イミダゾル-2-イル]フェノール。この化合物は高度に選択的、強力、かつ細胞浸透性のp38 MAPキナーゼ阻害剤である (Smith Kline Beecham, plc) (Jiangら, *J. Biol. Chem.*, 271:17920 (1996); Frantzら, *Bioch*

50

emistry, 37:138-46 (1998); Nemotoら, J. Biol. Chem., 273:16415 (1998); および Daviesら, Biochem. J., 351:95 (2000)。

【 0 0 3 6 】

アニソマイシン

(2R,3S,4S)-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3,4-ピロリジンジオール-3-アセテート。この化合物はタンパク質合成インヒビター（翻訳をブロックする）である。これは、ストレス活性化プロテインキナーゼ（JNK/SAPK）およびp38 MAPキナーゼの強力なアクチベーターであり、前初期遺伝子（c-fos、fosB、c-jun、junB、およびjunD）誘導の相対的脱感作を選択的に誘発する強力なシグナル伝達アゴニストとして作用する。

【 0 0 3 7 】

PD 98059

2-(2-アミノ-3-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オンである。この化合物はマイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ（MAPKK）の特異的阻害剤である（Warner-Lambert Company）。

【 0 0 3 8 】

SB 203580

4-[5-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジンである。この化合物はp38マイトジェン活性化プロテインキナーゼの高度に選択的な阻害剤（SmithKlineBeecham, plc）である。インターロイキン-2誘導によるT細胞増殖、シクロオキシゲナーゼ-1および-2、ならびにトロンボキサンシンターゼを阻害することが示されている。

【 0 0 3 9 】

SB 203580塩酸塩

4-[5-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾール-4-イル]ピリジンである。この化合物は高度に選択的なp38マイトジェン活性化プロテインキナーゼの阻害剤の水溶性塩である。インターロイキン-2誘導によるT細胞増殖、シクロオキシゲナーゼ-1および-2、ならびにトロンボキサンシンターゼを阻害することが示されている。

【 0 0 4 0 】

U0126

1,4-ジアミノ-2,3-ジシアノ-1,4-ビス[2-アミノフェニルチオ]プタジエンである。この化合物は、MAPキナーゼキナーゼの強力かつ選択的な非競合性の阻害剤である。

【 0 0 4 1 】

当技術分野では、MAPキナーゼ阻害剤のナノ粒子組成物、およびかかる組成物を作製しかつ利用する方法に対するニーズがある。本発明はこれらのニーズを満たす。

【発明の開示】

【 0 0 4 2 】

発明の概要

本発明は、少なくとも1種の低溶解性MAPキナーゼ阻害剤およびそのMAPキナーゼ阻害剤の表面に結合した少なくとも1種の表面安定剤を含むナノ粒子組成物に関する。

【 0 0 4 3 】

本発明の他の態様は、本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物を含む医薬組成物に関する。医薬組成物は、好ましくは少なくとも1種の低溶解性MAPキナーゼ阻害剤、阻害剤の表面に結合した少なくとも1種の表面安定剤、および製薬上許容される担体、ならびにいずれかの所望の賦形剤を含む。

【 0 0 4 4 】

本発明はさらに、少なくとも1種の低溶解性MAPキナーゼ阻害剤およびその阻害剤の表面に結合した少なくとも1種の表面安定剤を含むナノ粒子組成物を作製する方法を開示する。かかる方法は、低溶解性ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤と少なくとも1種の表面安定剤とを、MAPキナーゼ阻害剤/表面安定剤組成物を得るために十分な時間および条件のもと

10

20

30

40

50

で接触させることを含む。MAPキナーゼ阻害剤粒径の減少前、中、または後のいずれにおいて、表面安定剤とMAPキナーゼ阻害剤とを接触させてもよい。

【0045】

本発明はさらに、本発明によるナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物の治療上有効な量を哺乳類動物に投与することを含む治療の方法に関する。

【0046】

以上の概要の説明と以下の詳細な説明は共に例示および説明であって、請求の範囲に記載の本発明のさらなる説明を与えることを意図している。以下の本発明の詳細な説明から当業者には他の目的、利点および新規の特徴が容易に明白になるう。

【発明を実施するための最良の形態】

10

【0047】

発明の詳細な説明

本発明は、MAPキナーゼ阻害剤の安定なナノ粒子組成物を作製することができるという驚くべきかつ予想しなかった発見に関する。

【0048】

本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物の利点は、限定されるものでないが、次の通りである：(1)作用発現の高速化；(2)錠剤もしくは他の固体剤形サイズの小型化、または液投与剤形であれば小容積化；(3)同じMAPキナーゼ阻害剤の通常のみクロ結晶剤形と比較して、同じ薬理学的効果を得るために必要な薬物投与量の減少；(4)同じMAPキナーゼ阻害剤の通常のみクロ結晶剤形と比較して、バイオアベイラビリティの増加；(5)摂食状態に投与したときの絶食状態と対比した本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物の薬物動態学的プロファイルが、実質的に同じであること；(6)摂食状態に投与したときの絶食状態と対比した本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物の生物当量 (bioequivalency) が、実質的に同じであること；(7)薬物動態学的プロファイルの改善；(8)同じMAPキナーゼ阻害剤の通常のみクロ結晶剤形と比較して、本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物の溶解速度の増加；(9)生物接着性のあるMAPキナーゼ阻害剤組成物；(10)本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物は無菌濾過できること；および(11)本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物は他の活性薬と一緒に使用すること。

20

【0049】

本発明は、通常 (溶解したもしくはマイクロ粒子の) またはナノ粒子のいずれであれ、1種以上の非MAPキナーゼ阻害活性薬とともに製剤または同時投与される本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物を包含する。かかる組み合わせ組成物を用いる方法も本発明に包含される。

30

【0050】

本明細書においては、本発明を以下および本出願書の全体にわたって説明される複数の定義を用いて記載する。

【0051】

「約」は当技術分野の通常の技術者により理解されうるものであって、この用語が使用される文脈でいくらか変化する。もしこの用語が使用される文脈において当技術分野の通常の技術者に明白でない用語の使用であれば、「約」はその特定の用語の+ (プラス) または- (マイナス) 10%を意味する。

40

【0052】

安定な薬物粒子を指して本明細書で使用される「安定な」は、MAPキナーゼ阻害剤粒子が粒子間引力により明らかに凝結するかまたは塊りを形成するかまたはそうでなければ粒径が増加することがないことを意味する。

【0053】

薬物投与量を指して本明細書で使用される「治療上有効な量」は、その処置を必要とする有意な数の被験者に薬物を投与することに対して、目的とした特定の薬理学的応答を与える投与量を意味するものとする。特定の事例において特定の被験者に投与される「治療上有効な量」は、かかる投与量が当業者により「治療上有効な量」であるとみなされても

50

、本明細書に記載の疾患を治療するのに常に有効ではありえないことを強調しておく。さらに、薬物投与量は、特定の事例においては、経口投与量としてまたは血中で測定した薬物レベルを参照して測定されると理解すべきである。

【0054】

「通常の活性薬もしくは薬物」は非ナノ粒子のまたは溶解した活性薬または薬物を意味する。非ナノ粒子活性薬は、約2ミクロンを超える有効平均粒径を有する。

【0055】

A. 本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物の好ましい特徴

1. 活性の高速発現

MAPキナーゼ阻害剤の通常製剤の使用は作用の発現が遅いので理想的でない。これは、特にMAPキナーゼ阻害剤が迅速な痛みの軽減が望まれる関節炎などの炎症性状態の治療に用いられるt基に問題となる。対照的に、本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物はより速い治療効果を表す。さらに、MAPキナーゼ阻害剤のナノ粒子製剤は、血流内で長い半減期を有してかつなお高速に作用する化合物を被験者に提供するMAPキナーゼ阻害剤の選択を可能にする。

10

【0056】

好ましくは、投与後、本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物は、約2.5時間未満、約2.25時間未満、約2時間未満、約1.75時間未満、約1.5時間未満、約1.25時間未満、約1.0時間未満、約50分間未満、約40分間未満、約30分間未満、約25分間未満、約20分間未満、約15分間未満、または約10分間未満の T_{max} を有する。

20

【0057】

2. バイオアベイラビリティの増加

本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物は、好ましくは、従来の通常のMAPキナーゼ阻害剤組成物と比較して、同じMAPキナーゼ阻害剤の同じ用量においてバイオアベイラビリティの増加を示し、そして必要とする用量はより少ない。

【0058】

MAPキナーゼ阻害剤を含むいずれの薬物も有害な副作用を有しうる。従って、通常のMAPキナーゼ阻害剤のより大きい用量を用いて観察されるのと同じかまたはより優れた治療効果を達成することができるMAPキナーゼ阻害剤のより低い用量が所望される。かかる低い用量は本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物を用いて実現することができるのであって、その理由は、ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物について観察される、通常の薬物製剤と比較してより大きいバイオアベイラビリティは、所望の治療効果を得るために必要な薬物の用量がより小さいことを意味するからである。

30

【0059】

3. 本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物の薬物動態学的プロファイルは、組成物を摂取する被験者の摂食または絶食状態により実質的な影響を受けない

本発明は、MAPキナーゼ阻害剤の薬物動態学的プロファイルが組成物を摂取する被験者の摂食または絶食状態により実質的な影響を受けないMAPキナーゼ阻害剤組成物を包含する。これは、ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物を摂食対絶食状態に投与したとき、吸収される薬物の量または薬物吸収速度に実質的な差のないことを意味する。従って、本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物は、MAPキナーゼ阻害剤の薬物動態学に与える食事の影響を実質的に除去する。

40

【0060】

好ましくは、摂食対絶食状態に投与するときに、本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物の吸収の差は、約100%未満、約90%未満、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約35%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約3%未満であるかまたは本質的に差がない。

【0061】

さらに、好ましくは、摂食対絶食状態に投与するときに、本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物の吸収速度(すなわち、 T_{max})の差は、約100%未満、約90%未満、約80

50

%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約35%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約3%未満であるかまたは本質的に差がない。

【0062】

食事の影響を実質的に除去する投与剤形の利益は、被験者が食事とともにまたは食事無し of いずれかに用量を摂取することを保証する必要がなくなるので、被験者の便宜を増加し、それにより被験者の服薬率 (compliance) を増加する。

【0063】

4. 本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物の再分散能力プロフィール

本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物のさらなる特徴は、組成物が再分散し、再分散したMAPキナーゼ阻害剤粒子の有効平均粒径が約2ミクロン未満になることである。もし投与時に本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物が実質的にナノ粒子粒径に再分散しなければ、投与剤形はMAPキナーゼ阻害剤をナノ粒子粒径に製剤することにより得る利益を失うるので、この特徴は重要である。

【0064】

これによってナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物はMAPキナーゼ阻害剤の小粒径から利益を得るのであり、もし投与時にナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤粒子が小粒径に再分散しなければ、ナノ粒子系の極度に高い表面自由エネルギーと総合自由エネルギー減少を達成しようとする熱力学的推進力に因って、「固まり (clump)」または塊りとなったMAPキナーゼ阻害剤粒子が形成される。かかる塊りの粒子が形成されると、投与剤形のバイオアベイラビリティはナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物の分散液剤形に観察されるバイオアベイラビリティより低くなりうる。

【0065】

好ましくは、本発明の再分散したMAPキナーゼ阻害剤粒子は、光散乱法、顕微鏡、または他の適当な方法により測定して、約2ミクロン未満、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約150nm未満、約100nm未満、約75nm未満、または約50nm未満の有効平均粒径を有する。

【0066】

5. 生物接着性MAPキナーゼ阻害剤組成物

本発明の生物接着性MAPキナーゼ阻害剤組成物は、少なくとも1種のカチオン表面安定剤を含むものであり、これを以下にさらに詳細に記載する。MAPキナーゼ阻害剤の生物接着性製剤は、粘膜などの生物学的表面に特別な生物接着性を示す。用語、生物接着 (bioadhesion) は、2つの生物学的表面の間または生物学的表面と合成表面の間のいずれかの誘引性相互作用を意味する。生物接着性ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物の場合、用語、生物接着は、ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物と生物学的基質 (すなわち、胃腸ムチン、肺組織、鼻粘膜など) との間の付着を記載するために使用する。例えば、特定して参照により組み入れられる、米国特許第6,428,814号「カチオン表面安定剤を有する生物接着性ナノ粒子組成物 (Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers)」を参照。

【0067】

本発明の生物接着性MAPキナーゼ阻害剤組成物は、組成物を生物学的表面に塗布することが所望であるいずれの状況においても有用である。生物接着性MAPキナーゼ阻害剤組成物は、標的表面を連続的かつ均一なヒトの肉眼では見えないフィルムでコーティングする。

【0068】

生物接着性MAPキナーゼ阻害剤組成物は組成物の移行を遅くし、かつ複数のMAPキナーゼ阻害剤粒子はまた、恐らくほとんどの場合、粘液細胞よりも組織に付着しうるので、従って、MAPキナーゼ阻害剤に対する曝露を延長し、それにより投与した投与物の吸収および

10

20

30

40

50

バイオアベイラビリティを増加する。

【0069】

6. 本発明のMAPキナーゼ阻害剤組成物の薬物動態学的プロファイル

本発明は、哺乳類動物被験者に投与したときに、所望の薬物動態学的プロファイルを有する1種以上のMAPキナーゼ阻害剤の組成物を提供する。好ましくは、ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤の投与量の T_{max} は、同じ用量で投与した同じMAPキナーゼ阻害剤の通常の新ナノ粒子組成物のそれより小さい。さらに、好ましくは、MAPキナーゼ阻害剤のナノ粒子組成物の C_{max} は、同じ用量で投与した同じMAPキナーゼ阻害剤の通常の新ナノ粒子組成物のそれより大きい。

【0070】

MAPキナーゼ阻害剤の新ナノ粒子組成物との比較薬物動態学的試験において、同じMAPキナーゼ阻害剤のナノ粒子組成物を同じ用量で投与したときに示す T_{max} は、好ましくは、MAPキナーゼ阻害剤の新ナノ粒子組成物が示す T_{max} の約100%未満、約90%未満、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、または約10%未満である。

【0071】

MAPキナーゼ阻害剤の新ナノ粒子組成物との比較薬物動態学的試験において、同じMAPキナーゼ阻害剤のナノ粒子組成物を同じ用量で投与したときに示す C_{max} は、好ましくは、MAPキナーゼ阻害剤の新ナノ粒子組成物が示す C_{max} より、約5%を超え、約10%を超え、約15%を超え、約20%を超え、約30%を超え、約40%を超え、約50%を超え、約60%を超え、約70%を超え、約80%を超え、約90%を超え、約100%を超え、約110%を超え、約120%を超え、約130%を超え、約140%を超え、または約150%を超える。

【0072】

本明細書に使用される、所望の薬物動態学的プロファイルは、MAPキナーゼ阻害剤の最初の用量を投与した後に測定された薬物動態学的プロファイルである。組成物は以下に記載のいずれかの方法で製剤することができる。

【0073】

C. 組合わせ薬物動態学的プロファイル組成物

本発明のさらに他の実施形態においては、所望の薬物動態学的プロファイルを与える第1のMAPキナーゼ阻害剤組成物を、所望の異なる薬物動態学的プロファイルを生じる少なくとも1種の新MAPキナーゼ阻害剤組成物と同時に投与するか、逐次的に投与するか、または組合わせる。2以上のMAPキナーゼ阻害剤組成物を同時に投与するか、逐次的に投与するか、または組合わせてもよい。少なくとも1種の新MAPキナーゼ阻害剤組成物がナノ粒子粒径を有すれば、さらなる1種以上のMAPキナーゼ阻害剤組成物はナノ粒子であっても、溶解していても、または通常の新マイクロ粒径を有してもよい。

【0074】

例えば、第1のMAPキナーゼ阻害剤組成物は、短い T_{max} および典型的にはより高い C_{max} を与えるナノ粒子粒径を有してもよい。この第1のMAPキナーゼ阻害剤組成物を、第2の組成物と組合わせ、同時に投与し、逐次的に投与することができるのであり、ここで上記第2の組成物は、(1)より遅い吸収、従ってより長い T_{max} および典型的にはより低い C_{max} を示す異なるナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤；(2)より大きい(しかしナノ粒子ではある)粒径を有し、従ってより遅い吸収、より長い T_{max} および典型的にはより低い C_{max} を示す同じMAPキナーゼ阻害剤；または(3)より長い T_{max} および典型的にはより低い C_{max} を示すマイクロ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物(第1の組成物のMAPキナーゼ阻害剤と同じかまたは異なるいずれかのMAPキナーゼ阻害剤を用いて)を含むものである。

【0075】

第2、第3、第4などのMAPキナーゼ阻害剤組成物は、第1の組成物とおよびお互いに、例えば：(1)MAPキナーゼ阻害剤の同一性において；(2)各組成物の有効平均粒径において；または(3)MAPキナーゼ阻害剤の用量において異なってもよい。MAPキナーゼ阻害剤組成物は異なる T_{max} を生じてもよい。かかる組合わせ組成物は所要の投与頻度を減少するこ

10

20

30

40

50

とができる。

【0076】

もし第2のMAPキナーゼ阻害剤組成物がナノ粒子粒径を有すれば、そのときは、好ましくは、そのMAPキナーゼ阻害剤は薬物粒子の表面に結合した少なくとも1種の表面安定剤を有する。その1種以上の表面安定剤は、第1のMAPキナーゼ阻害剤の表面に結合した表面安定剤と同じであってもまたは異なってもよい。

【0077】

「高速作用性」製剤と「長期持続性」製剤の同時投与が所望される場合、好ましくは、2つの製剤を単一組成物内に組合わせて、例えば、二重放出組成物にしてもよい。

【0078】

D. 組成物

本発明の組成物は、少なくとも1種の低溶解性MAPキナーゼ阻害剤および少なくとも1種の表面安定剤を含む。本発明において有用な表面安定剤は、ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤の表面と結合するが、MAPキナーゼ阻害剤とまたはそれ自身、化学的に反応しない。好ましくは、表面安定剤の個々の分子は、分子間架橋結合とは本質的に遊離している。

【0079】

本発明はまた、1種以上の無毒の製薬上許容される担体、アジュバント、またはビヒクル(まとめて担体と呼ぶ)と一緒に組成物中に製剤された、その表面に結合した少なくとも1種の表面安定剤を有するナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤も含む。

【0080】

1. MAPキナーゼ阻害剤薬物粒子

本発明の組成物は、低溶解性MAPキナーゼ阻害剤を含んでなる。MAPキナーゼ阻害剤は、分離した結晶相として、または無定形相として存在する。結晶相は、沈降技術、例えばEP特許第275,796号に記載の技術などから得られる非結晶相または無定形相と異なる。「低溶解性」により、MAPキナーゼ阻害剤は液分散媒中において、約10mg/mL未満、または約1mg/mL未満の溶解度を有することを意味する。有用な液分散媒は、限定されるものでないが、水、塩水溶液、サフラワーオイル、ならびにエタノール、t-ブタノール、ヘキサン、およびグリコールなどの溶媒を含む。

【0081】

本発明による有用なMAPキナーゼ阻害剤は、いずれのMAPキナーゼ因子、例えば、限定されるものでないが、MAPK、ERK、MEK、MEKK、ERK1、ERK2、Raf、MOS、p21ras、GRB2、SOS、JNK、c-jun、SAPK、JNKK、PAK、RAC、およびp38を阻害するものであってもよい。

【0082】

MAPキナーゼ阻害剤の例は、限定されるものでないが、PD184352、VX-745、SB 202190、アニソマイシン、PD 98059、SB 203580、U0126、AG126、アピゲニン、HSP25キナーゼ阻害剤、5-ヨードツベルシジン、MAPキナーゼアンチセンスオリゴヌクレオチド、コントロールMAPキナーゼオリゴヌクレオチド、MAPキナーゼカスケード阻害剤、MAPキナーゼ阻害剤セット1、MAPキナーゼ阻害剤セット2、MEK阻害剤セット、オロモウシン(Olomoucine)、イソオロモウシン、N⁹イソプロピルオロモウシン、p38 MAPキナーゼ阻害剤、PD 169316、SB 202474、SB 202190塩酸塩、SB 202474二塩酸塩、SB 203580スルホン、Ioto-SB 203580、SB 220025、SC 68376、SKF-86002、チルホスチン(Tyrphostin) AG 126、U0124、U0125、およびZM 336372を含む。CalBioChemカタログのページixxviii; <http://www.tocris.com/>; および<http://www.vpharm.com/frame09.html>を参照。

【0083】

2. 非MAPキナーゼ阻害剤活性薬

本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物はさらに、通常またはナノ粒子粒径のいずれかの1種以上の非MAPキナーゼ阻害剤活性薬を含んでもよい。非MAPキナーゼ阻害剤活性薬は結晶相、無定形相、半結晶相、半無定形相、またはそれらの混合物中に存在してもよい。

もし非MAPキナーゼ阻害剤活性薬がナノ粒子粒径、すなわち約2ミクロン未満の粒径を有

10

20

30

40

50

すれば、好ましくは、活性薬はその表面に結合した1種以上の表面安定剤を有しうる。さらに、もし活性薬がナノ粒子粒径を有すれば、そのときは、好ましくは、低溶解性でかつ少なくとも1種の液分散媒に分散可能である。「低溶解性」は、活性薬の液分散媒中の溶解度が約30mg/mL未満、約20mg/mL未満、約10mg/mL未満、または約1mg/mL未満であることを意味する。有用な液分散媒は、限定されるものでないが、水、塩水溶液、サフラワーオイル、ならびにエタノール、t-ブタノール、ヘキサン、およびグリコールなどの溶媒を含む。

【0084】

かかる活性薬は、例えば、治療薬であってもよい。治療薬は、アミノ酸、タンパク質、ペプチド、およびヌクレオチドなどの生物学的作用薬を含む医薬であってもよい。活性薬は、様々な公知のクラスの薬物から選択することができ、かかる薬物としては、例えば、アミノ酸、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、中枢神経系刺激薬、カルテノイド、副腎皮質ステロイド、エラスターゼ抑制剤、抗真菌薬、腫瘍治療薬、抗催吐薬、鎮痛薬、心血管薬、NSAIDおよびCOX-2抑制剤などの抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質（ペニシリンを含む）、抗凝血薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、血圧降下薬、抗ムスカリン薬、抗放線菌薬、抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、鎮静薬（催眠薬および神経遮断薬）、収斂薬、 α -アドレナリン受容体遮断薬、 β -アドレナリン受容体遮断薬、血液製剤および代用血液、強心薬、造影剤、副腎皮質ステロイド、咳抑制薬（去痰薬および粘液溶解薬）、診断薬、画像診断薬、利尿薬、ドーパミン作動薬（抗振せん麻痺薬）、止血剤、免疫薬、脂質調節薬、筋弛緩薬、副交感神経様作用薬、副甲状腺カルシトニンおよびピホスホン酸、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン（ステロイドを含む）、抗アレルギー薬、刺激薬および食欲抑制薬、交感神経模倣薬、甲状腺薬、血管拡張薬、ならびにキサンチンが挙げられる。

【0085】

これらのクラスの活性薬の記載およびそれぞれのクラス内の種類の表は、特定して参照により組み入れられる、Martindaleの「特別版薬局方（The Extra Pharmacopoeia）」、第31版（The Pharmaceutical Press, London, 1996）に見出すことができる。活性薬は市販されおよび/または当技術分野で公知の技術により調製することができる。

【0086】

栄養補助食品（nutraceuticals）およびサプリメント食品（dietary supplement）の例は、例えば、参照により組み入れられるRobertsら「栄養補助食品：サプリメント、ハーブ、ビタミン、および癒し食品の完全な百科事典（Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods）」（American Nutraceutical Association, 2001）に開示されている。サプリメント食品および栄養補助食品はまた、両方とも参照により組み入れられる「栄養サプリメントに対する医師の机上参考書（Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements）」第1版（2001）および「ハーブ医薬に対する医師のデスク参考書（The Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines）」第1版（2001）に開示されている。植物化学品（phytochemical）または機能性食品（functional food）としても知られる栄養補助食品またはサプリメント食品は、一般的に、身体に治療または医薬効果を有するサプリメント食品、ビタミン、ミネラル、ハーブ、または癒し食品のクラスのいずれかである。

【0087】

栄養補助食品またはサプリメント食品の例は、限定されるものでないが、ルテイン、葉酸、脂肪酸（例えば、DHAおよびARA）、果実および植物エキス、ビタミンおよびミネラルサプリメント、ホスファチジルセリン、リポ酸、メラトニン、グルコサミン/コンドロイチン、アロエ・ベラ（Aloe Vera）、ガッグル（Guggul）、グルタミン、アミノ酸（例えば、アルギニン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、およびバリン）、緑茶、リコペン、全食品、食品添加物、ハーブ、植物栄養剤、抗酸化剤、果実のフラボノイド成分、月見草油（evening primrose o

10

20

30

40

50

il)、アマ種子、魚類および海洋動物油、およびプロバイオティクス (probiotics) を含む。栄養補助食品およびサプリメント食品はまた、遺伝子操作されて所望の特性を有し、「薬用食品 (pharmafood)」としても知られる生物工学食品を含む。

【0088】

本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物と組合わせて投与される化合物は、MAPキナーゼ阻害剤組成物から分離して製剤してもまたはMAPキナーゼ阻害剤組成物と共製剤 (co-formulate) してもよい。MAPキナーゼ阻害剤組成物を第2の活性薬と共製剤する場合、第2の活性薬は、即時放出、高速発現、持続放出、または二重放出型などのいずれの好適な方法で製剤してもよい。

【0089】

3. 表面安定剤

当技術分野で公知のおよび '684特許に記載されたもので有用な表面安定剤は、阻害剤の表面と結合しているが化学的には結合していないかまたはMAPキナーゼ阻害剤と相互作用している表面安定剤を含むと考えられる。MAPキナーゼ阻害剤粒子を約200nm未満の有効平均粒径に維持するのに十分な量の表面安定剤が、MAPキナーゼ阻害剤の表面と結合している。さらに、個々に吸着された表面安定剤の分子は、好ましくは分子間架橋結合から本質的に遊離している。本発明の組成物および方法においては2以上の表面安定剤を用いることができる。

【0090】

適当な表面安定剤は、好ましくは公知の有機および無機の製薬賦形剤から選択することができる。かかる賦形剤は、様々なポリマー、低分子量オリゴマー、天然産物、および界面活性剤を含む。表面安定剤は、非イオン、カチオン、双イオン、およびイオン界面活性剤を含む。

【0091】

表面安定剤の代表例は、ゼラチン、カゼイン、レシチン (ホスファチド)、デキストラン、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴル乳化ワックス、ソルピタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル (例えば、セトマクロゴル1000などのマクロゴルエーテル)、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルピタン脂肪酸エステル (例えば、市販のTweens (登録商標)、例えばTween20(登録商標)およびTween80(登録商標) (ICI Speciality Chemicals) など); ポリエチレングリコール (例えば、Carbowaxs 3550(登録商標)および934(登録商標) (Union Carbide))、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド二酸化シリコン、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、非結晶セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン (PVP)、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールとエチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとのポリマー (チロキサポール、スベリオン、およびトリトンとしても知られる)、ポロキサマー (例えば、Pluronic s F68(登録商標)およびF108(登録商標)、これらはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーである); ポロキサミン (例えば、Poloxamine 908(登録商標)としても知られるTetronic 908(登録商標)、これはプロピレンオキシドとエチレンオキシドのエチレンジアミンへの逐次付加により誘導される四機能性ブロックコポリマーである (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508(登録商標) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation)、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル (例えば、Aerosol OT(登録商標)、これはナトリウムスルホコハク酸 (DOSS) のジオクチルエステルである (American Cyanamid)); Duponol P(登録商標)、これはラウリル硫酸ナトリウムである (DuPont); Tritons X-200(登録商標)、これはアルキルアリアルポリエーテルスルホネートである (Rohm and Haas); Crodestas F-110(登録商標)、これはス

10

20

30

40

50

テアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物である (Croda Inc.) ; p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、Olin-10G(登録商標)またはSurfactant 10-G(登録商標)としても知られる (Olin Chemicals, Stamford, CT) ; Crodestas SL-40(登録商標) (Croda, Inc.) ; およびSA90HCO、これは $C_{18}H_{37}CH_2C(O)N(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ である (Eastman Kodak Co.) ; デカノイル-N-メチルグルカミド ; n-デシル -D-グルコピラノシド ; n-デシル -D-マルトピラノシド ; n-ドデシル -D-グルコピラノシド ; n-ドデシル -D-マルトシド ; ヘプタノイル-N-メチルグルカミド ; n-ヘプチル- -D-グルコピラノシド ; n-ヘプチル -D-チオグルコシド ; n-ヘクシル -D-グルコピラノシド ; ノナノイル-N-メチルグルカミド ; n-ノイル -D-グルコピラノシド ; オクタノイル-N-メチルグルカミド ; n-オクチル- -D-グルコピラノシド ; オクチル -D-チオグルコピラノシド ; PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、リゾチーム、ビニルピロリドンと酢酸ビニルのランダムコポリマーなどを含む。

10

【 0 0 9 2 】

有用なカチオン表面安定剤の例は、限定されるものでないが、ポリマー、生物ポリマー、多糖類、セルロース、アルギン酸塩、リン脂質、および双イオン安定剤などの非ポリマー化合物、ポリ-n-メチルピリジニウム、アントリルピリジニウムクロリド、カチオンリン脂質、キトサン、ポリリシン、ポリビニルイミダゾール、ポリブレン、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムブロミドブロミド (PMMTMABr)、ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムブロミド (HDMAB)、およびポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルサルフェートを含む。

20

【 0 0 9 3 】

他の有用なカチオン安定剤は、限定されるものでないが、カチオン性脂質、スルホニウム、ホスホニウム、および第4級アンモニウム化合物、例えばステアリルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムブロミド、ココナッツトリメチルアンモニウムクロリドもしくはブロミド、ココナッツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリドもしくはブロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドもしくはブロミド、 C_{12-15} ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドもしくはブロミド、ココナッツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドもしくはブロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルサルフェート、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリドもしくはブロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)₄アンモニウムクロリドもしくはブロミド、N-アルキル(C_{12-18})ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル(C_{14-18})ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド一水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N-アルキルおよび(C_{12-14})ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-トリメチルアンモニウム塩およびジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシル化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩および/またはエトキシル化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド一水和物、N-アルキル(C_{12-14})ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリドおよびドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムブロミド、 C_{12} 、 C_{15} 、 C_{17} トリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリ-ジアリルジメチルアンモニウムクロリド(DADMAC)、ジメチルアンモニウムクロリド、アルキルジメチルアンモニウムハロゲン化物、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド (ALIQAT 336TM)、POLYQUAT 10TM (ポリクオタニウ

30

40

50

ム10 ; Buckman Laboratories、TN)、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、コリンエステル(例えば、脂肪酸のコリンエステルなど)、塩化ベンザルコニウム、ステアラルコニウムクロリド化合物(例えば、ステアリルトリモニウムクロリドおよびジ-ステアリルジモニウムクロリドなど)、セチルピリジニウムブロミドもしくはクロリド、4級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化塩、MI RAPOL™(4級化アンモニウム塩ポリマー)およびALKAQUAT™(塩化ベンザルコニウム)(Alkaril Chemical Company)、アルキルピリジニウム塩;アミン、例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカノールアミン、ポリエチレンポリアミン、N,N-ジアルキルアミノアルキルアクリレート、およびビニルピリジン、アミン塩、例えば酢酸ラウリルアミン、酢酸ステアリルアミン、アルキルピリジニウム塩、およびアルキルイミダゾリウム塩、およびアミンオキシド;イミドアゾリニウム塩;プロトン化第4級アクリルアミド;メチル化第4級ポリマー、例えばポリ[ジアリルジメチルアンモニウムクロリド]およびポリ-[N-メチルビニルピリジニウムクロリド];ならびにカチオン性グアールを含む。

10

【0094】

かかるカチオン表面安定剤および他の有用なカチオン表面安定剤の例は、J. CrossおよびE. Singer, 「カチオン界面活性剤: 分析および生物学的評価 (Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation)」(Marcel Dekker, 1994); P.およびD. Rubingh (編者), 「カチオン界面活性剤: 物理化学 (Cationic Surfactants: Physical Chemistry)」(Marcel Dekker, 1991); ならびにJ. Richmond, 「カチオン界面活性剤: 有機化学 (Cationic Surfactants: Organic Chemistry)」, (Marcel Dekker, 1990)に記載されている。

20

【0095】

非ポリマー表面安定剤は、いずれかの非ポリマー化合物であって、例えば塩化ベンザルコニウム、カルボニウム化合物、ホスホニウム化合物、オキシニウム化合物、ハロニウム化合物、カチオン性有機金属化合物、第4級垂リン酸化合物、ピリジニウム化合物、アニリニウム化合物、アンモニウム化合物、ヒドロキシルアンモニウム化合物、第1級アンモニウム化合物、第2級アンモニウム化合物、第3級アンモニウム化合物、および式 $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$ の第4級アンモニウム化合物が挙げられる。 $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$ の化合物については:

- (i) $R_1 \sim R_4$ のいずれも CH_3 ではないか;
- (ii) $R_1 \sim R_4$ の1つが CH_3 であるか;
- (iii) $R_1 \sim R_4$ の3つが CH_3 であるか;
- (iv) $R_1 \sim R_4$ の全てが CH_3 であるか;
- (v) $R_1 \sim R_4$ の2つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の1つが $C_6H_5CH_2$ であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の1つが7炭素原子以下のアルキル鎖であるか;
- (vi) $R_1 \sim R_4$ の2つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の1つが $C_6H_5CH_2$ であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の1つが19炭素原子以上のアルキル鎖であるか;
- (vii) $R_1 \sim R_4$ の2つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の1つが基 $C_6H_5(CH_2)_n$ (式中、 $n > 1$)であるか;
- (viii) $R_1 \sim R_4$ の2つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の1つが $C_6H_5CH_2$ であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の1つが少なくとも1つのヘテロ原子を含むか;
- (ix) $R_1 \sim R_4$ の2つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の1つが $C_6H_5CH_2$ であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の1つが少なくとも1つのハロゲンを含むか;
- (x) $R_1 \sim R_4$ の2つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の1つが $C_6H_5CH_2$ であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の1つが少なくとも1つの環状断片を含むか;
- (xi) $R_1 \sim R_4$ の2つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の1つがフェニル環であるか;または
- (xii) $R_1 \sim R_4$ の2つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の2つが純粋に脂肪族断片である。

30

40

【0096】

かかる化合物は、限定されるものでないが、ベヘナルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリド、ベヘントリモニウムクロリド、ラウラルコニウムクロリド、セタルコニウムクロリド、セトリモニウムブロミド、セトリモニウムクロ

50

リド、セチルアミンフッ化水素酸塩、クロラリルメテナミンクロリド (Quaternium-15)、ジステアリルジモニウムクロリド (Quaternium-5)、ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウムクロリド (Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18ヘクトライト、ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩、システイン塩酸塩、ジエタノールアンモニウムPOE(10)オレイルエーテルリン酸、ジエタノールアンモニウムPOE(3)オレイルエーテルリン酸、タローアルコニウムクロリド、ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、ステアラルコニウムクロリド、臭化ドミフェン、安息香酸デナトニウム、ミリスタルコニウムクロリド、ラウルトリモニウムクロリド、エチレンジアミン二塩酸塩、グアニジン塩酸塩、ピリドキシンHCl、イオフェタミン塩酸塩、メグルミン塩酸塩、メチルベンゼトニウムクロリド、ミルトリモニウムプロミド、オレイルトリモニウムクロリド、ポリクオテルニウム-1、プロカイン塩酸塩、ココベタイン、ステアラルコニウムベントナイト、ステアラルコニウムヘクトナイト、ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミン二フッ化水素酸塩、タロートリモニウムクロリド、およびヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミドを含む。

10

【0097】

表面安定剤は市販されておりおよび/または当技術分野で公知の技術により調製することができる。これらの表面安定剤のほとんどは公知の製薬賦形剤であり、特定して参照により組み入れられる、米国薬剤師会 (the American Pharmaceutical Association) および英国薬剤師会 (The Pharmaceutical Society of Great Britain) により共同出版された「製薬賦形剤ハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Excipients)」(The Pharmaceutical Press, 2000) に詳細に記載されている。

20

【0098】

4. ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤/表面安定剤粒径

本明細書に使用される粒径は、当技術分野で周知の通常の粒径測定技術により測定した重量平均粒径に基づいて決定される。かかる技術は、例えば、沈降場流動分画法、光子相関分光法、光散乱法、およびディスク遠心分離法を含む。

【0099】

本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物は、約2ミクロン未満の有効平均粒径を有する。「約2ミクロン未満の有効平均粒径」により、MAPキナーゼ阻害剤粒子の少なくとも50%は、上記の技術により測定すると約2ミクロン未満の粒径を有することを意味する。

30

【0100】

他の実施形態においては、ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤粒子の有効平均粒径は、上記の技術により測定すると約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約100nm未満、約75nm未満、または約50nm未満である。

【0101】

本発明のさらに他の実施形態においては、粒子の少なくとも約70%、約90%、約95%、または約99%が、有効平均未満、すなわち約2000nm未満、約1900nm未満、約1800nm未満などの粒径を有する。

40

【0102】

もしナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物がさらに1種以上の非MAPキナーゼ阻害剤ナノ粒子活性薬を含むのであれば、かかる活性薬は、光散乱法、顕微鏡法、または他の適当な方法により測定すると、約2000nm(すなわち、2ミクロン)未満、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約150nm未満、約100nm未満、約75nm未満、または約50nm未満の有効平均粒径を有する。

50

【0103】

「約2ミクロン未満の有効平均粒径」により、MAPキナーゼ阻害剤または活性薬粒子の少なくとも50%は、上記技術により測定すると重量基準で約2ミクロン未満の粒径を有することを意味する。他の実施形態においては、粒子の少なくとも約70%、約90%、約95%、または約99%が有効平均未満、すなわち約2000nm未満、約1900nm未満、約1800nm未満などである粒径を有する。

【0104】

もしナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤が通常のまたはミクロ粒子のMAPキナーゼ阻害剤または非MAPキナーゼ阻害剤組成物と組合わされているのであれば、かかる通常の組成物は溶解しているかまたは約2ミクロンを超える有効平均粒径を有する。「約2ミクロンを超える有効平均粒径」は、通常のMAPキナーゼ阻害剤または活性薬粒子の少なくとも50%が重量基準で上記の技術により測定すると、約2ミクロンを超える粒径を有することを意味する。本発明の他の実施形態においては、通常のMAPキナーゼ阻害剤または活性薬粒子の少なくとも約70%、約90%、約95%、または約99%が約2ミクロンを超える粒径を有する。

【0105】

5. 他の製薬賦形剤

本発明による医薬組成物はまた、1種以上の結合剤、充填剤、潤滑剤、懸濁剤、甘味剤、香料、保存剤、緩衝剤、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、およびその他の賦形剤を含んでもよい。かかる賦形剤は当技術分野で公知である。

【0106】

充填剤の例はラクトース水和物、無水ラクトース、および様々なデンプンであり；結合剤の例は様々なセルロースおよび架橋ポリビニルピロリドン、結晶セルロース(microcrystalline cellulose)、例えばAvicel(登録商標) PH101およびAvicel(登録商標) PH102結晶セルロース、ならびに珪化結晶セルロース(ProSolv SMCC™)である。

【0107】

好適な潤滑剤は圧縮される粉末の流動性に作用する作用薬を含み、コロイド二酸化シリコン、例えばAerosil(登録商標) 200、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびシリカゲルがある。

【0108】

甘味剤の例は、いずれかの天然または人工甘味剤、例えばスクロース、キシリトール、サッカリンナトリウム、チクロ(cyclamate)、アスパルテーム、およびアセスルファムである。香料の例は、Magnasweet(MAFCOの(登録商標))、バブルガム香料、および果実香料である。

【0109】

保存剤の例は、ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸およびその塩、パラヒドロキシ安息香酸のその他のエステル、例えばブチルパラベン、アルコール、例えばエチルまたはベンジルアルコール、フェノール化合物、例えばフェノール、または第4級化合物、例えば塩化ベンザルコニウムである。

【0110】

好適な希釈剤は、製薬上許容される不活性充填剤、例えば結晶セルロース、ラクトース、二塩基性リン酸カルシウム、糖類、および/または上記のいずれかの混合物を含む。希釈剤の例は、結晶セルロース、例えばAvicel(登録商標) PH101およびAvicel(登録商標) PH102；ラクトース、例えばラクトース水和物、無水ラクトース、およびPharmatose(登録商標) DCL21；二塩基性リン酸カルシウム、例えばEmcompress(登録商標)；マニトール；デンプン；ソルビトール；スクロース；およびグルコースを含む。

【0111】

好適な崩壊剤は、軽く架橋したポリビニルピロリドン、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、メイズ(maize)デンプン、および加工デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの混合物を含む。

10

20

30

40

50

【0112】

発泡剤の例は、有機酸と炭酸塩または炭酸水素塩のような発泡性カップルである。好適な有機酸は、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸およびアルギン酸、ならびにそれらの無水物および塩を含む。好適な炭酸塩および炭酸水素塩は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸グリシンナトリウム、炭酸L-リシン、および炭酸アルギニンを含む。あるいは、発泡性カップルの炭酸水素ナトリウムが単独で存在してもよい。

【0113】

6. ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤および安定剤の濃度

MAPキナーゼ阻害剤と1種以上の表面安定剤の相対量は広く変化する。表面安定剤の最適な量は、例えば、選択される特定のMAPキナーゼ阻害剤、親水性/親油性バランス (HLB)、融点、表面安定剤の水溶性、および安定剤の水溶液の表面張力などに依存する。

10

【0114】

他の賦形剤を含まずに少なくとも1種のMAPキナーゼ阻害剤と少なくとも1種の表面安定剤の全組み合わせ重量を基準として、少なくとも1種のMAPキナーゼ阻害剤の濃度は重量により約99.5%~約0.001%、約95%~約0.1%、または約90%~約0.5%の範囲で変化する。

【0115】

他の賦形剤を含まずに少なくとも1種のMAPキナーゼ阻害剤と少なくとも1種の表面安定剤の全組み合わせ乾燥重量を基準として、1種以上の表面安定剤の濃度が重量により約0.5%~約99.999%、約5.0%~約99.9%、または約10%~約99.5%の範囲で変化する。

20

【0116】

E. ナノ粒子製剤を作製する方法

ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物は、例えば、粉碎 (milling)、沈降、または均質化 (homogenization) 技術を用いて作製することができる。ナノ粒子組成物を作製する方法の例は、'684特許に記載されている。ナノ粒子組成物を作製する方法はまた、米国特許第5,518,187号「製薬物質を粉碎する方法 (Method of Grinding Pharmaceutical Substances)」; 米国特許第5,718,388号「製薬物質を粉碎する連続的方法 (Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances)」; 米国特許第5,862,999号「製薬物質を粉碎する方法 (Method of Grinding Pharmaceutical Substances)」; 米国特許第5,665,331号「結晶成長修飾因子によるナノ粒子医薬の同時ミクロ沈降 (Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers)」; 米国特許第5,662,883号「結晶成長調節剤を用いるナノ粒子医薬の同時ミクロ沈降 (Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers)」; 米国特許第5,560,932号「ナノ粒子医薬のミクロ沈降 (Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents)」; 米国特許第5,543,133号「ナノ粒子を含有するX線造影組成物を調製する方法 (Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles)」; 米国特許第5,534,270号「安定な薬物ナノ粒子を調製する方法 (Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles)」; 米国特許第5,510,118号「ナノ粒子を含有する治療組成物を調製する方法 (Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles)」、および米国特許第5,470,583号「塊り形成を減少させるために帯電リン脂質を含有するナノ粒子組成物を調製する方法 (Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation)」にも記載されていて、これらは全て特定して参照により組み入れられる。

30

40

【0117】

1種以上の非MAPキナーゼ阻害剤活性薬をMAPキナーゼ阻害剤と同時に粒径を減少させて、ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤およびナノ粒子非MAPキナーゼ阻害剤活性薬組成物を作製することができる。また、通常粒径またはナノ粒子粒径のいずれかである非MAPキナーゼ阻害剤活性薬を、粒径を減少した後のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物に加えることもできる。

50

【0118】

さらに本発明の他の実施形態においては、その製剤がそれぞれ異なる有効平均粒径をもつ複数のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物を含んでなる、本発明のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物を作製してもよい。かかる組成物は、個々のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物を、例えば粉碎、沈降、または均質化(homogenization)技術を用いて作製し、次いで異なる組成物と組合わせて単一投与剤形を調製することができる。

【0119】

ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物は、固体または液体投与製剤、例えば分散液、ジェル、エロゾル、軟膏、クリーム、制御放出製剤、高速融解製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル、遅延放出製剤、長期放出製剤、パルス放出製剤、即時放出と制御放出の混合製剤で利用することができる。

10

【0120】

1. ナノ粒子分散液を得る粉碎法

MAPキナーゼ阻害剤を水中で粉碎してナノ粒子分散液を得る粉碎法は、MAPキナーゼ阻害剤粒子をMAPキナーゼ阻害剤の溶解度が低い液分散媒中に分散させ、次いで粉碎媒体の存在のもとで機械的方法を適用してMAPキナーゼ阻害剤の粒径を減少して、所望の有効平均粒径を得ることを含んでなる。MAPキナーゼ阻害剤粒子の粒径を少なくとも1種の表面安定剤の存在のもとで減少させてもよい。あるいは、MAPキナーゼ阻害剤粒子を磨砕の前または後に1種以上の表面安定剤と接触させてもよい。希釈剤などの他の化合物を粒径減少工程の前、中、後のいずれかにおいて、MAPキナーゼ阻害剤/表面安定剤組成物に加えてもよい。分散液は連続またはバッチ方式で製造することができる。

20

【0121】

2. ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物を得る沈降法

所望のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物を形成する他の方法は、ミクロ沈降である。これは、毒性のある溶媒または溶解した重金属不純物を含有しない1種以上の表面安定剤およびコロイド安定性を向上する1種以上の界面活性剤の存在のもとで、MAPキナーゼ阻害剤の安定な分散液を調製する方法である。かかる方法は、例えば：(1)好適な溶媒に少なくとも1種のMAPキナーゼ阻害剤を溶解すること；(2)工程(1)から得た処方物を少なくとも1種の表面安定剤を含む溶液に加えて透明な溶液を生成すること；および(3)工程(2)から得た処方物を適当な非溶媒を用いて沈降させることを含んでなる。本方法の後に、もしいずれかの塩が生成すれば、それを透析またはダイアフィルトレーションより除去し、そして通常の方法により分散液を濃縮することができる。分散液は連続またはバッチ方式で製造することができる。

30

【0122】

3. ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物を得る均質化(homogenization)法

ナノ粒子組成物を調製する均質化法の例は、米国特許第5,510,118号「ナノ粒子を含有する治療組成物を調製する方法(Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticulates)」に記載されている。かかる方法は、MAPキナーゼ阻害剤粒子を液分散媒に分散させ、次いで分散液を均質化してMAPキナーゼ阻害剤の粒径を所望の有効平均粒径に減少させることを含む。MAPキナーゼ阻害剤粒子の粒径を少なくとも1種の表面安定剤の存在のもとで減少させてもよい。あるいは、MAPキナーゼ阻害剤粒子を、磨砕の前または後に1種以上の表面安定剤と接触させてもよい。希釈剤などの他の化合物を、粒径を減少させる工程の前、中、後のいずれかにMAPキナーゼ阻害剤/表面安定剤組成物に加えてもよい。希釈剤などの他の化合物を、粒径減少工程の前、中、後のいずれかで、MAPキナーゼ阻害剤/表面安定剤組成物に加えてもよい。分散液は連続またはバッチ方式で製造することができる。

40

【0123】

F. 1種以上の表面安定剤を含むナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤製剤を利用する方法

MAPキナーゼ阻害剤は炎症性疾患を治療するのに有用でありうる。例えば、最近、炎症

50

誘発性サイトカインIL-1bおよびTNF- の循環レベルを低下することは、関節リウマチおよびクローン病などの様々な炎症性疾患において臨床上的利点を有することが示されている。p38 MAPキナーゼは環境ストレスに応答してシグナル伝達を調節することが知られており、カスケード初期にIL-1bおよびTNF- の産生を停止する方法を提供する。<http://www.albmolecular.com/features/tekreps/vol105/no10/>を参照。。

【0124】

本発明のナノ粒子組成物は、いずれかの医薬上許容される方法でヒトおよび動物に投与することができ、その方法としては、限定されるものでないが、経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口（例えば、静脈内、筋内、または皮下）、槽内（intracisternally）、腔内、腹腔内、局部（local）（例えば、粉末、軟膏、または滴下）、パッカル、経鼻、および局所（topical）が挙げられる。本明細書に使用される用語「被験者」は、動物、好ましくはヒトまたは非ヒトを含む哺乳類動物を意味する。用語、患者と被験者は互換的に使用することができる。

10

【0125】

非経口注射に好適な組成物は、生理学的に許容される無菌の水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液または乳濁液および無菌の注射溶液または分散液を再構築するための無菌の粉末を含んでもよい。好適な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、それらの好適な混合物、植物油（オリーブ油など）および注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチルを含む。適当な流動性は、例えばレシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合には所要粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。

20

【0126】

ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳濁化剤、および分散剤などのアジュバントを含有してもよい。微生物増殖の防止は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗細菌薬および抗真菌薬により保証することができる。また、糖、塩化ナトリウムなどの等張剤などを含むことも望ましい。注射可能な製剤剤形の吸収の延長は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収遅延剤の使用により実現することができる。

30

【0127】

経口投与用の固体投与剤形は、カプセル、錠剤、丸薬（pill）、粉末、および顆粒を含む。かかる固体投与剤形においては、ナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤を、少なくとも次の1つに加えて混合する：(a) 1種以上の不活性賦形剤（または担体）、例えばクエン酸ナトリウムまたは第2リン酸カルシウム（dicalcium phosphate）；(b) 充填剤または伸展剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マニトール、およびケイ酸；(c) バインダー、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギニン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア；(d) 保湿剤、例えばグリセロール；(e) 崩壊剤、例えば寒天-寒天、炭酸カルシウム、バレイショまたはタピオカデンプン、アルギニン酸、ある特定の複雑なケイ酸塩、および炭酸ナトリウム；(f) 溶解遅延剤、例えばパラフィン；(g) 吸収加速剤、例えば第4級アンモニウム化合物；(h) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール；(i) 吸着剤、カオリンおよびベントナイト；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またはそれらの混合物。カプセル、錠剤、および丸薬用の投与剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。

40

【0128】

経口投与用の液投与剤形は、製薬上許容される乳濁化液、溶液、分散液、シロップ、およびエリキシルを含む。液投与剤形は、MAPキナーゼ阻害剤に加えて、当技術分野で通常利用される水または他の溶媒、可溶化剤、および乳濁化剤などの不活性希釈剤を含んでもよい。組成物はまた、かかる不活性希釈剤のほかに、湿潤剤、乳濁化剤および懸濁剤、甘味剤、風味剤、および香料などのアジュバントを含んでもよい。

50

【 0 1 2 9 】

当業者であれば、MAPキナーゼ阻害剤の有効な量を実験的に決定しうるし、そして純粋な形態でまたは（かかる形態が存在する場合には）製薬上許容される塩、エステル、またはプロドラッグの形態で使用しうることを理解するであろう。本発明のナノ粒子組成物中のMAPキナーゼ阻害剤中の実際の投与量レベルは、特定の組成物および治療の方法に対して所望の治療応答を得るために有効な活性成分の量を得るように、色々と変化させることができる。従って、選択する投与量レベルは、所望の治療効果、投与経路、MAPキナーゼ阻害剤の力価、所望の治療期間、およびその他の因子に依存する。

【 0 1 3 0 】

毎日の用量は単一または多重用量で投与してもよい。しかし、いずれか特定の患者に対する特定の用量レベルは、体重、全般的な健康状態、性別、食事、時間および投与経路、投与するMAPキナーゼ阻害剤の力価、吸収および排泄速度、他の薬物との組み合わせおよび治療する特定疾患の重篤度、および医療技術分野で周知の同様な因子を含む様々な因子に依存しうることは理解されるであろう。

【実施例】

【 0 1 3 1 】

以下の実施例は本発明を説明するために記載する。しかし、本発明はこの実施例に記載した特定の条件または詳細事項に限定されないことは理解されるべきである。本明細書全体を通して、米国特許を含む公開されている文書に対するいずれかおよび全ての参照は、特定して参照により組み入れられる。

【 0 1 3 2 】

実施例 1

本実施例の目的は、MAPキナーゼ阻害剤であるVX-745のナノ粒子組成物を調製することであった。

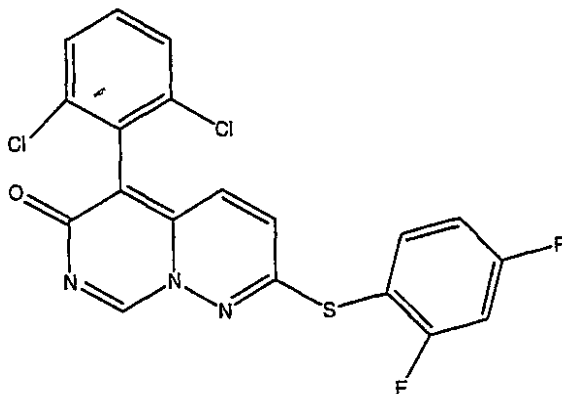
【 0 1 3 3 】

2001年に、Vertexはその経口p38 MAPキナーゼ阻害剤であるVX-745の、関節リウマチにおけるフェーズII試験において臨床のコンセプト実証（proof-of-concept）を得た。Vertex研究者らは1996年にp38 MAPキナーゼ阻害剤の構造を解明し、集中的なモデル化とコンピューター化学研究の後、1998年にVX-745をリード薬候補として開発した。Vertexは1999年3月にVX-745の最初の臨床試験を開始し、関節リウマチの患者におけるVX-745の探索的試験を実施した。2000年1月に、Vertexは用量設定フェーズII（dose-ranging Phase II）臨床試験をVX-745を用いて関節リウマチの患者において開始した。<http://www.vpharm.com/frame09.html>を参照。

【 0 1 3 4 】

VX-745の構造（<http://www.albmolecular.com/features/tekreps/vol05/no10/>）を以下に掲げる。

【化 1】



【 0 1 3 5 】

10% (w/w) VX-745と2% (w/w) Pluronic(登録商標) (E) F108 (ポリエチレンオキシドとポリプロピレンオキシドのトリブロックポリマーである) の混合物を、6時間10 で300cc再循環チャンバーを備えたDYN0(登録商標)ミルを使い、PolyMill™-500型の500 μm磨砕媒体を用いて粉砕した。

【0136】

粉砕したVX-745分散液の平均粒径(容積統計値)は、Horiba LA-910レーザー散乱粒度分布分析計(Horiba Instruments、Irvine、CA)を用いて測定すると231nmであり、50% < 218nm、90% < 351nm、および95% < 420nmであった。

【0137】

本実施例は、MAPキナーゼ阻害剤の安定なナノ粒子組成物の調製に成功したことを実証する。

10

【0138】

実施例 2

本実施例の目的は、VX-745のナノ粒子分散液の無菌濾過を実証することである。

【0139】

実施例1で調製したナノ粒子製剤をさらに次の通り粉砕した：3部分に別けて、ナノ粒子10% (w/w) VX-745および2% (w/w) Pluronic(登録商標)F108の90gをDYN0(登録商標)-ミルの150ccバッチチャンバー中に供給し、それぞれを2時間、SDy-20型の50 μmポリマー媒体を用いて粉砕した。得た3部を次いで一緒にした。

【0140】

20

粉砕したVX-745分散液の平均粒径(容積統計値)は、Horiba LA-910レーザー散乱粒度分布分析計(Horiba Instruments、Irvine、CA)を用いて測定すると98nmであり、50% < 90nm、90% < 141nm、および95% < 200nmであった。

【0141】

分散液を最初に1 μmフィルター(Whatman PolyCap™ 75HD)を通して濾過し、次いで0.2 μm無菌化グレードフィルター(Pall/Gelman Supor(登録商標) SpiralCap)により濾過した。

【0142】

本実施例は、0.2 μm濾過により無菌化することができるMAPキナーゼ阻害剤の安定なナノ粒子組成物の調製に成功したことを実証する。

30

【0143】

実施例 3

本実施例の目的は、MAPキナーゼ阻害剤である化合物Aのナノ粒子分散液を調製することであった。

【0144】

5% (w/w) 化合物A、2% (w/w) HPC-SL(ヒドロキシプロピルセルロース)、および0.02% (w/w) DOSSの混合物を、45時間、100mLガラスボトル中で0.8mm YTZ(イットリアをドープしたジルコニア)セラミック磨砕媒体を用いてローラー粉砕した。

【0145】

粉砕した化合物A分散液の平均粒径(容積統計値)は、Horiba LA-910レーザー散乱粒度分布分析計(Horiba Instruments、Irvine、CA)を用いて測定すると220nmであり、50% < 213nm、90% < 304nm、および95% < 336nmであった。

40

【0146】

本実施例は、MAPキナーゼ阻害剤の安定なナノ粒子組成物の調製に成功したことを実証する。

【0147】

実施例 4

本実施例の目的は、MAPキナーゼ阻害剤である化合物Bのナノ粒子分散液を調製することであった。

【0148】

50

5% (w/w) 化合物 B および 1.25% (w/w) Pluronic (登録商標) F108 の混合物を 45 時間、100 mL ガラスボトル中で、0.8mm YTZ (イットリアをドープしたジルコニア) セラミック磨砕媒体を用いてローラー粉砕した。

【 0 1 4 9 】

粉砕した化合物 B 分散液の平均粒径 (容積統計値) は、Horiba LA-910 レーザー散乱粒度分布分析計 (Horiba Instruments、Irvine、CA) を用いて測定すると 141nm であり、50% < 130nm、90% < 196nm、および 95% < 230nm であった。

【 0 1 5 0 】

本実施例は、MAP キナーゼ阻害剤の安定なナノ粒子組成物の調製に成功したことを実証する。

10

【 0 1 5 1 】

実施例 5

本実施例の目的は、MAP キナーゼ阻害剤である VX-745 のナノ粒子組成物を調製することであった。

【 0 1 5 2 】

20% (w/w) VX-745、4% (w/w) HPC-SL、および 0.12% (w/w) SLS (ラウリル硫酸ナトリウム) の混合物を、5.5 時間、600cc 再循環チャンバーを備えた DYNQ (登録商標) ミルを使い、PolyMill™-500 型の 500 μm 磨砕媒体を用いて粉砕した。ミルチャンバーの冷却剤温度は 0 であった。

【 0 1 5 3 】

20

粉砕した VX-745 分散液の平均粒径 (容積統計値) は、Horiba LA-910 レーザー散乱粒度分布分析計 (Horiba Instruments、Irvine、CA) を用いて測定すると 96nm であり、50% < 90nm、90% < 145nm、および 95% < 170nm であった。

【 0 1 5 4 】

本実施例は、MAP キナーゼ阻害剤の安定なナノ粒子組成物の調製に成功したことを実証する。

【 0 1 5 5 】

実施例 6

本実施例の目的は、MAP キナーゼ阻害剤 VX-745 のナノ粒子組成物を調製することであった。

30

【 0 1 5 6 】

30% (w/w) VX-745、6% (w/w) PVP K29/32 (ポビドン)、および 0.3% DOSS (w/w) (ドクセートナトリウム (docusate sodium)) の混合物を、3.25 時間、150cc バッチチャンバーを備えた DYNQ (登録商標) ミルを使い、PolyMill™-500 型の 500 μm 磨砕媒体を用いて粉砕した。ミルチャンバーの冷却剤温度は 10 であった。

【 0 1 5 7 】

粉砕した VX-745 分散液の平均粒径 (容積統計値) は、Horiba LA-910 レーザー散乱粒度分布分析計 (Horiba Instruments、Irvine、CA) を用いて測定すると 98nm であり、50% < 91nm、90% < 148nm、および 95% < 169nm であった。

【 0 1 5 8 】

40

本実施例は、MAP キナーゼ阻害剤の安定なナノ粒子組成物の調製に成功したことを実証する。

【 0 1 5 9 】

実施例 7

本実施例の目的は、MAP キナーゼ阻害剤 VX-745 のナノ粒子組成物を調製することであった。

【 0 1 6 0 】

10% (w/w) VX-745 および 2% (w/w) HPC-SL の混合物を、2.5 時間、150cc バッチチャンバーを備えた DYNQ (登録商標) ミルを使い、PolyMill™-500 型の 500 μm 磨砕媒体を用いて粉砕した。ミルチャンバーの冷却剤温度は 10 であった。

50

【0161】

粉碎したVX-745分散液の平均粒径（容積統計値）は、Horiba LA-910レーザー散乱粒度分布分析計（Horiba Instruments、Irvine、CA）を用いて測定すると97nmであり、50% < 87nm、90% < 150nm、および95% < 198nmであった。

【0162】

本実施例は、MAPキナーゼ阻害剤の安定なナノ粒子組成物の調製に成功したことを実証する。

【0163】

実施例 8

本実施例の目的は、VX-745のナノ粒子組成物の固体投与物を調製することであった。

10

【0164】

実施例 7 のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤分散液を5% (w/w) VX-745に希釈し、そしてラクトースおよびラウリル硫酸ナトリウムと合わせて、1部のVX-745：1部のラクトース：0.06部のSLSから成る最終組成物を得た。この組成物をBuchiミニスプレー乾燥機（Model B-191；Buchi、Switzerland）でスプレー乾燥した。入口空気温度は120℃、アスピレーター設定値 = 100%、ポンプ設定値 = 10%であった。出口温度は50～55℃であった。このようにしてナノ粒子VX-745分散液の乾燥粉末を得た。乾燥粉末はエアロゾル組成物に利用してもよいし、または圧縮しかつ製錠して経口またはその他の好適な投与用の固体投与物を作ってもよい。

【0165】

20

本実施例は、MAPキナーゼ阻害剤のナノ粒子組成物の固体投与剤形を調製するのに成功したことを実証する。

【0166】

実施例 9

本実施例の目的は、実施例 8 で調製したVX-745の固体投与剤形の、水媒質における再分散特性を試験することであった。

【0167】

実施例 8 のスプレー乾燥粉末を水中に再分散し、再構成された物質の粒度分布を測定した。再構成されたVX-745分散液の平均粒径（容積統計値）は、Horiba LA-910レーザー散乱粒度分布分析計（Horiba Instruments、Irvine、CA）を用いて測定すると101nmであり、50% < 92nm、90% < 161nm、および95% < 198nmであった。

30

【0168】

本結果は、固体投与剤形のナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物が水媒質中で優れた再構成を示したことを表す。

【0169】

当業者には、本発明の精神または範囲から逸脱することなく本発明の方法および組成物に様々な改変および変化をなしうるということが明白であろう。従って、添付した請求項およびそれらの同等物の範囲内であれば、本発明の改変および変化は、本発明の範囲内にあると意図する。

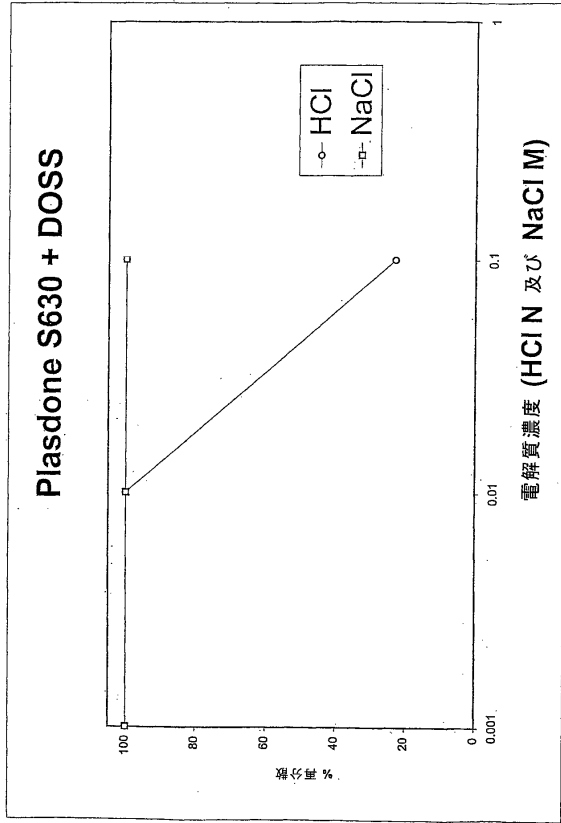
【図面の簡単な説明】

40

【0170】

【図 1】スプレー乾燥したナノ粒子MAPキナーゼ阻害剤組成物に対して、電解質溶液中の%再分散を電解質溶液の濃度の関数として示す図である。

【 図 1 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34 (2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 ケアリー, グレタ, ジー.
アメリカ合衆国 1 9 4 4 6 ペンシルヴァニア州, ランズデール, ノース ブロード ストリート 5 2 1
- (72)発明者 ホヴェイ, ダグラス, シー.
アメリカ合衆国 1 9 5 2 5 ペンシルヴァニア州, ギルバーツビル, ジェシカ ドライブ 2 4 5 3
- (72)発明者 ジャイン, ラジイヴ, エー.
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルヴァニア州, カレッジビル, ハニーロカスト コート 1 2 1
- (72)発明者 クライン, ローラ, ジェイ.
アメリカ合衆国 1 9 4 3 8 ペンシルヴァニア州, ハーレーズビル, ファウン ドライブ 2 0 0
- (72)発明者 メリスコ - リヴァーシッジ, エレーヌ
アメリカ合衆国 1 9 3 8 0 ペンシルヴァニア州, ウェスト チェスター, コルウィン テラス 2 5 8
- (72)発明者 オストランダー, ケヴィン, ディー.
アメリカ合衆国 0 8 5 5 1 ニュージャージー州, リンゴーズ, オールド ヨーク ロード 1 7 4

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 国際公開第01/017546 (WO, A1)
国際公開第00/018374 (WO, A1)
特開平04-295420 (JP, A)
特開昭63-240936 (JP, A)
特開平09-271658 (JP, A)
国際公開第00/023072 (WO, A1)
特表2003-516314 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44