

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5991970号
(P5991970)

(45) 発行日 平成28年9月14日(2016.9.14)

(24) 登録日 平成28年8月26日(2016.8.26)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 N	5/06	(2006.01)	A 6 1 N	5/06
A 6 1 K	9/19	(2006.01)	A 6 1 K	9/19
A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K	9/70
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36

請求項の数 20 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2013-517408 (P2013-517408)
 (86) (22) 出願日 平成23年7月8日(2011.7.8)
 (65) 公表番号 特表2013-532035 (P2013-532035A)
 (43) 公表日 平成25年8月15日(2013.8.15)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2011/061688
 (87) 國際公開番号 WO2012/004399
 (87) 國際公開日 平成24年1月12日(2012.1.12)
 審査請求日 平成26年7月7日(2014.7.7)
 (31) 優先権主張番号 10251232.4
 (32) 優先日 平成22年7月9日(2010.7.9)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁(EP)

(73) 特許権者 501361529
 フォトキュア エイエスエイ
 ノールウェー エヌ-0275 オスロ
 フォラスファイエン 4
 (74) 代理人 110000040
 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
 (72) 発明者 クレム、ビヨルン
 ノルウェー、0286 オスロー、フレド
 リックソルグファイエン 50ビー
 (72) 発明者 ラング、ノーパート
 スイス、1260 ニヨン、シュマン デ
 ュ ヴァルモン 142

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】光力学的治療または光力学的診断で使用する乾燥組成物および当該乾燥組成物を含む装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、子宮頸部の癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療で使用するための照射装置であって、

前記照射装置が、腔に完全にかつ確実に挿入されるように構成されており、当該腔中にある場合に独立して動作可能であり、かつ、腔に完全に挿入され保持されるように構成されたハウジングであって、LEDランプシステムと前記LEDランプシステムに電力を供給する電源とを囲うハウジングを含み、

前記ハウジングが、略切頭円錐形の上部ハウジング部を含み、その前端部が、使用時に、子宮頸部およびその開口部を覆うような形状である治療面を形成し、これにより当該領域に照射が行われ、前記治療面は、前記乾燥医薬組成物を収容するための貯留部を形成し、

前記乾燥医薬組成物が、

a) 5 - ALA (5 - アミノレブリン酸)、5 - ALA の前駆体、または 5 - ALA の誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；ならびに

b) フィルム形成特性および/またはゲル形成特性を有する 1 以上のポリマーを含む、照射装置。

【請求項 2】

前記乾燥医薬組成物が、粉末、ケーキ、またはフィルムの形態である、請求項 1 に記載の照射装置。

【請求項 3】

前記乾燥医薬組成物が、フィルムの形態である、請求項 2 に記載の照射装置。

【請求項 4】

前記乾燥医薬組成物が、照射装置の治療面上に、フィルムコーティング法によって、溶剤蒸発によって、または凍結乾燥によって沈着される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の照射装置の製造方法。

【請求項 5】

前記フィルムコーティング法が、ディップコーティングまたはスプレーコーティングである、請求項 4 に記載の照射装置の製造方法。

【請求項 6】

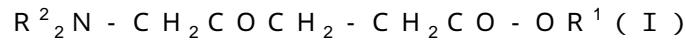
前記乾燥医薬組成物が、5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の照射装置。

【請求項 7】

前記 5 - A L A の誘導体が、5 - A L A エステルである、請求項 6 に記載の照射装置。

【請求項 8】

前記乾燥医薬組成物が、式 I の 5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項 7 に記載の照射装置。



(式中、

R¹は、置換または非置換アルキル基を表し；

R²はそれぞれ独立して、水素原子または基 R¹を表す。)

10

【請求項 9】

前記乾燥医薬組成物が、5 - A L A ヘキシリエステルまたはその薬学的に許容される塩を含む請求項 8 に記載の照射装置。

【請求項 10】

前記 1 以上のポリマーが、セルロースエーテル、ゲランガム、キトサン、キトサン誘導体、プルラン、アルギン酸塩、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体、およびカラギーナンから選択される、請求項 1 ~ 3 および 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の照射装置。

【請求項 11】

前記 1 以上のポリマーが、キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選択される、請求項 10 に記載の照射装置。

20

【請求項 12】

前記乾燥医薬組成物が、前記活性成分と、1 以上のポリマーとからなる、請求項 1 ~ 3 および 6 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の照射装置。

【請求項 13】

前記 1 以上のポリマーが、セルロースエーテル、ゲランガム、キトサン、キトサン誘導体、プルラン、アルギン酸塩、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体、およびカラギーナンから選択される、請求項 12 に記載の照射装置。

【請求項 14】

前記 1 以上のポリマーが、キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる、請求項 13 に記載の照射装置。

30

【請求項 15】

前記乾燥医薬組成物が、照射装置の治療面上に、凍結乾燥によって沈着される、請求項 1 ~ 3 および 6 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の照射装置の製造方法。

【請求項 16】

前記乾燥医薬組成物が、前記活性成分と、1 以上のポリマーとを適切な溶媒に溶解あるいは懸濁させることによって調製された液体の凍結乾燥によって得られる、請求項 15 に記載の照射装置の製造方法。

【請求項 17】

前記適切な溶媒が水であるか、または溶媒の混合液である、請求項 16 に記載の照射装

40

50

置の製造方法。

【請求項 1 8】

前記溶媒の混合物が、水およびアルコールの混合物である、請求項 1 7 に記載の照射装置の製造方法。

【請求項 1 9】

前記乾燥医薬組成物がさらに、1 以上の他の薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 1 ~ 3 および 6 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の照射装置。

【請求項 2 0】

前記 1 以上の他の薬学的に許容される賦形剤が、可塑剤、着色剤、増粘剤、崩壊剤、粘膜付着剤、表面浸透促進剤、および / またはキレート剤から選択される、請求項 1 9 に記載の照射装置。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、5 - アミノレブリン酸 (5 - A L A) または 5 - A L A の前駆体もしくは誘導体、またはその薬学的に許容される塩である活性成分を含む乾燥医薬組成物に関する。当該組成物は、光力学的治療 (P D T) または光力学的診断 (P D D) において、好ましくは、癌、前癌性状態、および非癌性状態の P D T または P D D において使用され得る。本発明はさらに、乾燥組成物を含む照射装置ならびに、癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療 (P D T) または光力学的診断 (P D D) におけるこのような装置の使用に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

光力学的治療 (P D T) は、前癌性の病変、癌、および非癌性の疾患の治療のための比較的新しい技術である。P D T は、対象領域に光増感剤またはその前駆体の投与を伴う。光増感剤またはその前駆体は、細胞に取り込まれ、細胞では光増感剤の前駆体は、光増感剤へと変換される。対象領域が光に曝露されると、光増感剤は、通常は基底一重項状態から励起一重項状態まで励起される。次いで、項間交差を経て、長寿命の励起三重項状態になる。基底三重項状態で組織に存在する数少ない化学種の 1 つは、分子酸素である。光増感剤と酸素分子とが近接している場合、光増感剤がその基底一重項状態にまで緩和するエネルギー移動が起こり得、励起一重項状態の酸素分子を生じさせ得る。一重項酸素は、非常に反応性の高い化学種であり、任意の近傍の生体分子と非常に急速に反応する。最終的に、当該破壊的反応が、細胞死または壊死を通じて細胞を死滅させ、これにより、例えば、癌細胞が選択的に死滅される。機序はまだ完全には分かっていないが、研究では、例えば、癌細胞に対する選択性などの臨床結果は、癌細胞による選択的な取り込みによるものではないことが示唆されている。むしろ、すべての細胞型で同様の取り込み量があるが、悪性細胞および一般に代謝的に活性のある細胞 (例えば、炎症細胞または感染細胞) において変換および排出の過程が異なり、癌性組織と正常組織との間で濃度勾配が生じる。

30

【0 0 0 3】

5 - アミノレブリン酸 (5 - A L A) およびその誘導体、例えば、5 - A L A エステルを含むいくつかの光増感剤は、公知であり、文献に記載されている。5 - A L A および 5 - A L A エステルは、光増感剤の前駆体であり、光増感剤、すなわち、プロトポルフィリン IX (P p I X) などのプロトポルフィリンに変換される。現在、5 - A L A またはそのエステルを含むいくつかの製剤が、P D T に臨床使用されている。それらの 1 つは、光線性角化症および基底細胞癌の光力学的治療用の、5 - A L A メチルエステルを含むクリーム状の皮膚製剤である M e t v i x (登録商標) (G a l d e r m a、スイス) である。その他には 5 - A L A を含む光線性角化症の光力学的治療用製剤である L e v u l a n K e r a s t i c k (登録商標) (D U S A P h a r m a c e u t i c a l s、カナダ) がある。

40

【0 0 0 4】

50

子宮頸部の最も重篤な感染の1つは、子宮頸癌に発展し得るヒトパピローマウイルス(HPV)による感染である。HPV感染は、ほぼすべての子宮頸癌の症例の発生において共通の因子である。HPV感染の罹患率の推計は様々であるが、通常は女性全体の約30%であり得る。最近、Gardasil(登録商標)およびCervarix(登録商標)などのHPVワクチン剤が開発されている。しかしながら、子宮頸癌は依然として生命にかかる病気である。この癌は後期に進行するまで症状が現れない場合があるので、不幸にも癌の診断が遅れることが多い。子宮頸癌の可能性を示す初期の兆候の一つは、膣からの出血である。子宮頸癌は、生検法に基づいて診断される。主な治療は外科手術であるが、疾患の後期には放射線治療および化学療法を使用することができる。子宮頸癌患者の予後は、診断時における病期に応じて異なる。HPV感染はまた、膣などの女性生殖器系の他の部分に影響する場合があり、この感染は、膣癌へと進行し得る。膣や子宮頸部など複数の感染部位がある場合がある。

【0005】

子宮頸部異形成としても知られる子宮頸部上皮内腫瘍形成(CIN)は、前癌性の可能性がある形質転換であり、子宮頸部の表面上の扁平上皮細胞の成長異常である。これに対応して、膣異形成としても知られる膣上皮内腫瘍形成(VAIN)は、前癌性の可能性がある形質転換であり、膣、通常は膣の上部1/3(子宮頸部病変でコンフルエントに達している可能性がある)の扁平上皮細胞の成長異常である。このような異形成のほとんど症例は安定的であるかまたは治療介入をしないでも身体の免疫系によって排除される。しかしながら、治療しないと、わずかな確率であるが症例が癌、通常は、扁平上皮癌(SCC)になるまで進行する。CINおよびVAINの主な原因は、HPV、特に高リスクのHPVタイプ16または18、による慢性的な罹患臓器または組織の感染である。

【0006】

100種を超えるHPVが同定されている。約十数種ものHPVが、子宮頸部異形成を引き起こすと考えられ、子宮頸癌の発症につながる可能性がある。CINに相当する最も初期の顕微鏡的变化は、子宮頸部の上皮または表面被膜の異形成であり、これは女性自身では本質的には検出不可能である。コイロサイトなどのHPV感染と関連する細胞の変化も、CINにおいて一般的に見られる。CINは、パパニコロウまたは「Pap」染色というスクリーニングテストによって通常は発見され、これによってVAINも診断することができる。これらの試験の目的は、まだ浸潤癌にまで進行しておらず治癒がより容易であるうちに、変化を早期に検知することである。Pap染色が異常であると、子宮頸部および/または膣のコルポスコピーが勧められる場合があり、この際に当該臓器および組織が拡大して検査される。異常のある領域をより見やすくするために、酢酸水溶液またはヨード溶液を表面に塗布する場合がある。生検試料の組織学的検査によって子宮頸部および膣の異形成を診断することができるので、異常が認められる任意の領域の生検試料が採取される。

【0007】

上記の上皮内腫瘍形成の治療に使用する方法は、形質転換した領域および膣を含む、子宮頸部の病変した上皮の除去または破壊を必要とする。当該方法としては、切除、寒冷腐食、電気焼灼、レーザー焼灼、LEEP(子宮頸部)、および子宮頸部円錐切除が挙げられる。上記方法にはすべて、(子宮頸部)狭窄、妊娠障害、早産や低出生体重児を伴う頸管不全、感染、および出血などの副作用がある。処置は患者に不安をもたらすので、このような上皮内腫瘍形成の組織維持治療が医療的には必要である。PDTは、治療を受けた患者が良好な奏効率を示し、このような代替法となることが証明されている。

【0008】

CINのPDTでは、5-ALAおよび5-ALAエステルの両方が使用してきた。K. Bodnerら、Anticancer Res 2003; 23(2C):1785~1788(非特許文献1)では、1%EDTA(w/v)を含む0.9%NaCl水溶液中の5-ALA(12%w/v)溶液が使用されている。当該5-ALA溶液は、PDTを行う直前に調製される。A. Barnettら、Int. J. Cancer, 103

10

20

30

40

50

、829～832(2003)(非特許文献2)では、使用の直前に調製したIntralase Gel(登録商標)中の5-ALAの3%または5%(w/w)溶液が使用されている。Intralase Gelは、2.3%の変性カルボキシメチルセルロース(CMC)ポリマーを、湿潤剤および防腐剤としてのプロピレングリコール(20%)と一緒に含むヒドロゲルである。P. Hillemannsら、Int. J. Cancer:81、34～38(1999)(非特許文献3)では、プロピレングリコールを含む0.9%NaCl滅菌水溶液に、新たに20%(w/w)の最終濃度で溶解し、NaHCO₃を使用してpH5.5に調節した、5-ALA塩酸塩が使用されている。P. Soergelら、Lasers in Surgery and Medicine 40:611～615、2008(非特許文献4)では、サーモゲル製剤に適用した5-ALAヘキシリエステルが使用されている。サーモゲルの基剤として、粉末として提供される生体接着性のポロキサマーであるLutrol F-127が使用されるが、サーモゲルは、滅菌水を加えることにより現場で調製しなければならなかった。サーモゲルを含む5-ALAヘキシリエステルは、適用前に新たに調製しなければならなかった。

【0009】

上記のように、5-ALAおよび5-ALAエステルの安定性が限定的であるため、CINのPDTには5-ALAおよび5-ALAエステルの製剤が新たに調整されて使用されており、一方で、これによって5-ALAおよび5-ALAエステルを有する医薬品の保存期間が制限されている。

【0010】

この安定性の問題を克服するために多くの様々な手法が採用され、向上した安定性を示す製剤が開発されているし、あるいは医薬製剤が低温条件で運搬および保管されている。

【0011】

WO2010/142457(特許文献1)は、女性生殖器系における上皮内腫瘍形成の治療に使用される半固形状の組成物を開示している。半固形状の製剤(例えば、軟膏、ペースト、クリーム、またはゲル)は、著しく向上した安定性を示す。WO2009/074811(特許文献2)は、女性生殖器系におけるHPV感染などの癌や非癌性状態のPDTで使用される固形状の医薬品を開示している。当該固形状の医薬品は、坐薬またはペッサリー形態での投与向けで、向上した安定性を示し得る。5-ALAメチルエステルを含むクリーム製剤であるMetvix(登録商標)は、低温条件で保存される。

【0012】

しかしながら、これらの手法には欠点がある。例えば、低温条件で薬を運搬したり保存したりすることは必ずしも便利ではない。

【0013】

子宮頸部における癌、前癌性状態、および非癌性状態、すなわち、HPV感染およびCINの治療のためのPDTを行うために照射装置が現在開発されている(WO2010/078929、Photocure ASA参照)。照射装置は、腔に完全に挿入され、その治療面は、子宮頸部およびその開口部を覆う。患者内にある際には、装置は独立して動作可能である。このような装置は、薬剤、例えば、光増感剤またはその前駆体を含む組成物、を運搬するための領域を有している。装置は、WO2010/142457(特許文献1)に記載の半固形状の組成物と組み合わせて使用され得、半固形状の組成物は、このような装置上の薬剤を運搬する部分に塗布され、薬剤を有する装置は腔に挿入されて、治療の部位、例えば、子宮腔部上に配置される。

【0014】

一体化されたすぐに使用可能なPDT装置、つまり上に記載のような薬剤を含むPDT装置によって、治療を確実に成功させる正確な濃度で薬剤が使用されることが確実になる。これは、正確で効果的な用量の治療剤が投与されることが重要であり得る、癌を含む大多数の疾患の治療において特に重要である。さらに、一体化されたすぐに使用可能なPDT装置は、医師が患者に当該装置を適用することができる前に、当該装置の薬剤を運搬するための領域に薬剤を塗布するのに時間を費やす必要がないので、医師にとって最も便利

10

20

30

40

50

である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】国際公開第2010/142457号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2009/074811号パンフレット

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】K. Bodnerら、Anticancer Res 2003、23(2C):1785~1788

10

【非特許文献2】A. Barnettら、Int. J. Cancer、103、829~832(2003)

【非特許文献3】P. Hillemannsら、Int. J. Cancer:81、34~38(1999)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

したがって、癌、前癌性状態、および非癌性状態のPDTで使用する、好ましくは、HPV感染、例えば、子宮頸部および膣のHPV感染のPDTで使用する、5-ALAおよび5-ALAエステルの代替製剤、ひいては5-ALAおよび5-ALAエステルを含む医薬品が必要である。

20

【課題を解決するための手段】

【0018】

我々は今回、意外にも、活性成分である5-ALAまたはその誘導体(例えば、ALAエステル)を含む乾燥組成物は、癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療での使用に適していることを見出した。このような乾燥組成物は、光力学的治療で使用される発光装置、即ち、照射装置、に含まれる薬剤を運搬する領域を覆う/裏打ちするフィルムまたは薄いコーティングを当該乾燥組成物が形成するように製造され得る。装置と当該装置中の乾燥組成物に含まれる薬剤とが、室温で長い保存期間(例えば、最長で5年まで)を有するように装置を、例えば、気密および湿密にことができる。このような乾燥組成物を含む装置は、医療従事者には取扱いが容易である。使用の際には、薬剤を含む装置は、治療部位に配置される。このような治療部位は、ヒトまたはヒト以外の動物の身体の開口部における任意の湿潤環境、すなわち粘膜表面、例えば、子宮頸部上、膣内、直腸内、肛門内、鼻内、または耳内の粘膜表面である。装置/活性成分を含む乾燥組成物を運搬する当該装置上の領域と接触する際に、粘膜に含まれる水および液体が乾燥組成物と反応し、当該乾燥組成物が分解/溶解し、この際に活性成分が放出され、細胞に取り込まれ、活性を有する光増感剤に変換され、プロトポルフィリン(PpIX)が蓄積される。治療上効果的なPpIX量に達すると、装置が活性化されて発光して光力学的治療が行われる。このような乾燥組成物を含む照射装置やこのような乾燥組成物は、癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的診断(PDD)に使用され得る。

30

【0019】

したがって、第一の態様では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、

40

a) 5-ALA、5-ALAの前駆体、または5-ALAの誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

b) 任意で、良好なフィルム形成特性および/または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む、照射装置を提供する。

【発明を実施するための形態】

50

【0020】

好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、

a) 5 - A L A、5 - A L Aの前駆体、または5 - A L Aの誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

b) 任意で、良好なフィルム形成特性および／または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む、照射装置を提供する。

【0021】

別の好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を保持するための領域に乾燥医薬組成物を含む、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌性状態、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物は、

a) 5 - A L A、5 - A L Aの前駆体、または5 - A L Aの誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

b) 任意で、良好なフィルム形成特性および／または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む、照射装置を提供する。

【0022】

また別の好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を保持するための領域に乾燥医薬組成物を含む、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌性状態、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物は、

a) 5 - A L A、5 - A L Aの前駆体、または5 - A L Aの誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

b) 任意で、良好なフィルム形成特性および／または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む、照射装置を提供する。

【0023】

本明細書に記載の医薬組成物は、実質的に溶媒（例えば、水）を全く含まないことが好ましいが、残留溶媒を含んでいてもよい。したがって、「乾燥」なる語は、適宜解釈されるべきである。好ましい組成物は、実質的に溶媒を含まないものであり、例えば、本明細書に記載のいずれかの方法で調製されたものである。このような方法は、残留溶媒をさらに減少または除去するための後工程の使用を必要としない。上に記載のように、乾燥組成物の使用により、装置（組成物を含む）の保存期間が確実に長くなる。水分を含まない環境で装置を包装し保存することも重要である。

【0024】

「前癌性状態」なる語は、治療せずにいると、癌、例えば、異形成、腫瘍形成を生じ得る疾患、症候群、または所見を意味する。

【0025】

「非癌性状態」なる語は、悪性度が無いかまたは低い異常な病変、例えば、過形成および軽度の病変や、感染、例えば、ウイルス、細菌、または真菌感染、好ましくは、H P V 感染症または炎症を含む。

【0026】

「活性成分」なる語は、5 - A L A およびその薬学的に許容される塩、5 - A L A の前駆体およびその薬学的に許容される塩、ならびに5 - A L A の誘導体およびその薬学的に許容される塩類を意味する。

【0027】

「5 - A L A」なる語は、5 - アミノレブリン酸、すなわち、5 - アミノ - 4 - オキソ - ペンタン酸を意味する。

【0028】

10

20

30

40

50

「5 - A L Aの前駆体」なる語は、代謝的に5 - A L Aに変換され、したがって、本質的に5 - A L Aと均等な化合物を意味する。したがって、「5 - A L Aの前駆体」なる語は、ヘム生合成の代謝経路におけるプロトポルフィリンの生物学的前駆体を包含する。

【0029】

「5 - A L Aの誘導体」なる語は、化学的に修飾された5 - A L A、すなわち、溶解性や親油性などの物理化学的特性のいずれかを修飾または変化させるために化学基の置換やさらなる化学基の付加などの化学的な誘導を受けた5 - A L Aを意味する。化学的な誘導は、好ましくは、5 - A L Aのカルボキシ基、5 - A L Aのアミノ基、または5 - A L Aのケト基において行われ、より好ましくは、5 - A L Aのカルボキシ基またはアミノ基において行われる。好ましい誘導体としては、5 - A L Aのエステル、アミド、およびエーテル、最も好ましくは5 - A L Aエステルが挙げられる。

10

【0030】

「薬学的に許容される塩」なる語は、乾燥製剤での使用に適しており、例えば、安全性、バイオアベイラビリティ、および耐容性に関する要件を満たす塩を意味する（例えば、P. H. Stahlら（編）、Handbook of Pharmaceutical Salts、Publisher Helvetica Chimica Acta、チューリヒ、2002参照）。

【0031】

本発明の照射装置は、好ましくは、身体の開口部（例えば、鼻、膣、肛門、耳、または直腸）に完全にかつ確実に挿入される装置であり、当該開口部に位置する際には独立して動作可能である。好ましい実施形態では、照射装置は、医薬組成物を運搬するための領域に加えて、開口部に完全に挿入され保持されるように構成されたハウジングであって、L E DランプシステムとL E Dランプシステムに電力を供給する電源とを囲うハウジングを含む。このような装置は、例えば、WO 2010 / 078929に記載されており、その内容は参照により本書に援用される。

20

【0032】

好ましくは、装置はさらに治療面、すなわち、L E Dランプシステムが照射するように配置された表面で、光力学的治療または診断を必要とする開口部内部の特定の領域に照射を向けるかつ／または集中させる表面を有する。乾燥医薬組成物を運搬するための領域は、好ましくは、治療領域そのものであるか、または装置に含まれる乾燥医薬組成物を収容するための貯留部である。

30

【0033】

例えば、装置は、膣または直腸の癌、前癌性状態、および非癌性状態に対するP D Tのためのものである。このような装置は、好ましくは、WO 2010 / 078929の図5 Aおよび図5 Bの装置のような形状をしている、すなわち、円錐形または半球形の端部を有する細長いハウジングを含む。細長いハウジングは、その外周面の周囲に治療面を含み、治療面が膣／直腸の内壁と当接して、この内壁に照射が行われる。治療面は、模様が付けられていてもいなくてもよく、乾燥医薬組成物を運搬する。このような装置はまた、より小さな規模および形状で、鼻または耳への挿入に適している。

【0034】

40

別の例では、装置は、子宮頸部の癌、前癌性状態、および非癌性状態に対するP D Tのためのものである。このような装置は、好ましくは、WO 2010 / 078929の図1～3および図6～7の装置のような形状をしており、すなわち、略切頭円錐形の上部ハウジング部を有し、その前端部が、使用時に、子宮膣部およびその開口部を覆うような形状である治療面を形成し、これにより当該領域に照射が行われる。治療面は、乾燥医薬組成物を収容するための貯留部を形成する。

【0035】

一実施形態では、乾燥医薬組成物は、粉末の形態、すなわち、多数の非常に細かい粒子からなる乾燥バルク固体、より好ましくは、圧縮粉末の形態、すなわち、流動性を失ったものである。別の実施形態では、乾燥医薬組成物は、ケーキの形態、すなわち、小さなブ

50

ロック状の乾燥バルク固体である。好ましい実施形態では、乾燥医薬組成物は、フィルム、すなわち、乾燥している／乾燥された材料の（薄）層を一層または複数層、好ましくは実質的に治療面全体を覆う比較的均質のフィルムの形態である。さらに好ましい実施形態では、このフィルムは、治療面に対して十分に付着し、この十分な付着を維持する、すなわち、乾燥医薬組成物を含む照射装置の運搬および輸送の間に生じ得る機械的応力下で比較的安定している。

【0036】

乾燥医薬組成物は、乾燥医薬組成物を運搬するための領域中において乾燥医薬組成物の沈着を生じる任意の方法によって装置上で取得および沈着されてもよい（以下「沈着領域」とも呼ぶ）。

10

【0037】

一実施形態では、乾燥医薬組成物は、当技術分野で公知のフィルムコーティング法、好ましくは、ディップコーティングまたはスプレーコーティングによってフィルムとして得てもよい。

【0038】

ディップコーティング法は、コーティングされる基体が液体に浸漬され、次に、制御された温度および雰囲気条件下で特定の取り出し速度で取り出される方法として説明することができる。コーティング厚は、取り出し速度によって、ならびに固形分および液体の粘度によって主に規定される。ディップコーティング法では、本発明の装置の沈着領域が液体、すなわち、1種以上の適切な溶媒における活性成分と任意である1以上のポリマーおよび／または他の薬学的に許容される賦形剤との溶液または分散液に浸漬される。沈着領域が液体から取り出され、これにより液体が沈着する。取り出しあは、好ましくは、均一なコーティングが得られるように一定の速度で行われる。同時に、過剰量の液体は、沈着領域の表面から排出される。液体から溶媒が蒸発し、フィルムが形成される。この方法は、熱を加えることにより促進することができる。低級アルコールなどの揮発性溶媒では、沈着および排出の工程の際に蒸発が既に開始する。ディップコーティングは、その外周面の周囲に治療面を含む細長いハウジングを含む装置、例えば、WO 2010/078929の図5Aおよび図5Bに示される装置に特に適している。このようにして得られた乾燥医薬組成物を含む装置は、気密性／湿密性のバッグに密封される。あるいは、乾燥医薬組成物を運搬するための領域は、これが湿密となるように覆われる／密封される。

20

【0039】

スプレーコーティングは、スプレーガンによって、液体、すなわち、1種以上の適切な溶媒における活性成分と任意である1以上のポリマーおよび／または任意である他の薬学的に許容される賦形剤との溶液または分散液の霧状化あるいはアエロゾル化ならびに本発明の装置の沈着領域をコーティングすることを含む。好ましくは、スプレーガンは、縦、横、斜めに調節することができ、また回転させることもできる。ヒーターを使用して、溶媒の蒸発を促進させることができる。スプレーコーティングは、その外周面の周囲に治療面を含むまたは貯留部を含むいずれの装置にも適している。装置または、装置がモジュールからなる場合、このようにして得られた乾燥医薬組成物を含むモジュールは、気密性／湿密性のバッグに密封される。あるいは、乾燥医薬組成物を運搬するための領域は、これが湿密となるように覆われる／密封される。

30

【0040】

別の実施形態では、乾燥医薬組成物は、溶媒蒸発によって得られる。液体は、1種以上の適切な溶媒、好ましくは、例えば、低級アルコール、エーテルなどの低沸点の溶媒に、活性成分と任意である1以上のポリマーおよび／または任意である他の薬学的に許容される賦形剤とを溶解するかまたは分散させることにより調製される。このようにして得られた液体は、沈着領域に塗布される、例えば、貯留部に充填される。装置または、装置がモジュールからなる場合、沈着領域を含むモジュールは、溶媒の完全な蒸発を達成するのに十分に長い期間熱に曝露される。その期間中に、蒸発を促進するためや、液体の均一な分布を確実にするために、装置を移動、例えば、回転させてもよい。温度および湿度などの

40

50

蒸発のパラメーターや、所与の沈着領域に塗布された液体の量に応じて、乾燥医薬組成物は、フィルムまたはケーキとして得られる。装置または、装置がモジュールからなる場合、このようにして得られた乾燥医薬組成物を含むモジュールは、気密性／湿密性のバッグに密封される。あるいは、乾燥医薬組成物を運搬するための領域は、これが湿密となるよう覆われる／密封される。

【0041】

好ましい実施形態では、乾燥医薬組成物は、凍結乾燥によって得られる。手短に説明すると、一般に、凍結乾燥法は、凍結、一次乾燥、および二次乾燥という三段階からなる。液体、すなわち、凍結乾燥すべき化合物の溶液または懸濁液がまず凍結される。通常、どの溶媒が使用されるかに応じて、凍結温度は -50 から -80 の間となる。一次乾燥段階では、圧力を低下し、凍結した液体に十分な熱を加えて、溶媒（通常は水）を昇華させる。二次乾燥段階では、凍結していない溶媒分子が除去される。凍結乾燥によって本発明の乾燥医薬組成物を得るために、液体は、適切な溶媒（通常は水）に、活性成分と任意である 1 以上のポリマーおよび／または任意である他の薬学的に許容される賦形剤とを溶解するかまたは分散させることにより調製される。しかしながら、例えば、水とエタノールなどのアルコールとの混合溶媒を使用することもできる。このようにして得られた液体は、沈着領域に塗布される、例えば、貯留部に充填される。装置は、液体を塗布する際、冷却および／または移動、例えば、回転されてもよい。装置または、装置がモジュールからなる場合、沈着領域を含むモジュールが凍結される、例えば、より大きな結晶の形成を避けるためには速やかに凍結される。次いで、装置またはモジュールは、上に記載のように凍結乾燥される。乾燥医薬組成物は、典型的には、ケーキ、粉末（これはさらに圧縮することができる）、または好ましくはフィルムの形態で得られる。装置または、装置がモジュールからなる場合、このようにして得られた乾燥医薬組成物を含むモジュールは、気密性／湿密性のバッグに密封される。あるいは、乾燥医薬組成物を運搬するための領域は、これが湿密となるよう覆われる／密封される。

【0042】

ディップコーティング、スプレーコーティング、および凍結乾燥用の具体的な装備は、市販されている。

【0043】

PDT および PDD における 5-ALA およびその誘導体、例えば、5-ALA エステルの使用は、科学文献および特許文献、例えば、WO 2006/051269、WO 2005/092838、WO 03/011265、WO 02/09690、WO 02/10120、WO 2003/041673、および US 6,034,267 で周知であり、これらの内容は参考により本書に援用される。このような 5-ALA の誘導体およびその薬学的に許容される塩はいずれも、本明細書に記載の方法で使用するのに適している。

【0044】

5-ALA の合成は当技術分野において公知である。さらに、5-ALA およびその薬学的に許容される塩類は、例えば、シグマアルドリッヂから市販されている。

【0045】

本発明で有用な 5-ALA の誘導体は、インビボでプロトポルフィリン、例えば、PpIX または PpIX 誘導体を形成することができる任意の 5-ALA の誘導体であってよい。典型的には、このような誘導体は、ヘムの生合成経路における PpIX の前駆体、または PpIX の誘導体、例えば、PpIX エステルの前駆体であり、したがって、これらはインビボ投与後に PpIX の蓄積をもたらすことができる。PpIX または PpIX 誘導体の適切な前駆体としては、PpIX の生合成における中間体としてインビボで 5-ALA を形成し得る 5-ALA のプロドラッグ、または中間体として 5-ALA を形成することなくポルフィリンに、例えば酵素的に、変換され得る 5-ALA のプロドラッグが挙げられる。5-ALA エステルおよびその薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の発明で使用される好ましい化合物である。

【0046】

10

20

30

40

50

したがって好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、

a) 5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

b) 任意で、良好なフィルム形成特性および／または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

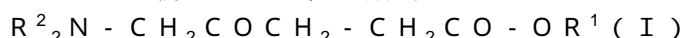
c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む、照射装置を提供する。

【0047】

任意でN - 置換されてもよい5 - A L A エステルは、本発明での使用に好ましい。
5 - アミノ基が非置換である化合物、すなわち、5 - A L A エステルが特に好ましい。このような化合物は一般に公知であり、文献、例えば、Photocure ASAのWO 96/28412およびWO 02/10120や、WO 03/041673、およびN. Fotinosら、Photoc hemistry and Photobiology 2006:82、994～1015に記載されており、これら文献の内容は参照により本書に援用される。

【0048】

非置換または置換アルカノールとの5 - A L A の反応から生じるエステル、すなわち、アルキルエステルおよび置換アルキルエステル、ならびにその薬学的に許容される塩は、本発明での使用に特に好ましい5 - A L A の誘導体である。このような好ましい5 - A L A エステルの例としては、一般式Iのものおよびその薬学的に許容される塩が挙げられ、



式中、R¹は、置換または非置換アルキル基を表し；

R²はそれぞれ独立して、水素原子または基R¹を表す。

【0049】

本明細書では、「アルキル」なる語は、特に明記しない限り、長鎖あるいは短鎖の環式、直鎖または分岐の飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素基を含む。不飽和アルキル基は、モノ - またはポリ不飽和であってもよく、アルケニルおよびアルキニル基のいずれも含む。特に明記しない限り、このようなアルキル基は、炭素原子を最大で40個まで含んでいてもよい。しかしながら、炭素原子を最大で30個まで、好ましくは最大で10個まで、特に好ましくは最大で8個まで、とりわけ好ましくは最大で6個まで含むアルキル基が好ましい。

【0050】

式Iの化合物では、R¹基は、置換または非置換アルキル基である。R¹が置換アルキル基である場合、1個以上の置換基がアルキル基に結合しつゝまたはアルキル基を遮っている。アルキル基に結合する適切な置換基は、ヒドロキシ、アルコキシ、アシリオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アミノ、アリール、ニトロ、オキソ、フルオロ、-SR³、-NR³₂、および-PR³₂から選ばれるものであり、ここで、R³は水素原子またはC₁-₆アルキル基である。アルキル基を遮る適切な置換基は、-O-、-NR³-、-S-、または-PR³から選ばれるものである。

【0051】

好ましい実施形態では、R¹は、1個以上のアリール置換基、すなわち、アリール基、で置換されたアルキル基である。好ましくは、R¹は、1個のアリール基で置換されたアルキル基である。

【0052】

本明細書では、「アリール基」なる語は、窒素、酸素、または硫黄などのヘテロ原子を含んでいてもよい芳香族基を意味する。ヘテロ原子を含んでいないアリール基が好ましい。好ましいアリール基は、炭素原子を最大で20語まで、より好ましくは炭素原子を最大で12個まで、例えば、炭素原子10個または6個含む。アリール基の好ましい実施形態は、フェニルおよびナフチル、とりわけフェニルである。さらに、アリール基

10

20

30

40

50

は、任意で、1個以上、より好ましくは1個または2個の置換基で置換されていてもよい。好ましくは、アリール基は、メタ位またはパラ位、最も好ましくはパラ位で置換されている。適切な置換基としては、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アルコキシ（好ましくは、炭素原子を1～6個含むアルコキシ基）、ハロ（例えば、ヨード、ブロモ、クロロ、またはフルオロ、好ましくは、クロロおよびフルオロ）、ニトロ、およびC₁₋₆アルキル、好ましくは、C₁₋₄アルキルが挙げられる。好ましいC₁₋₆アルキル基としては、メチル、イソプロピル、およびt-ブチル、特にメチルが挙げられる。特に好ましいアリール置換基は、クロロおよびニトロである。しかしながら、さらに好ましくは、アリール基は非置換である。

【0053】

好ましいこのようなアリール置換R¹基は、ベンジル、4-イソプロピルベンジル、4-メチルベンジル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-[t-ブチル]ベンジル、4-[トリフルオロメチル]ベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-[ジ-クロロ]ベンジル、4-クロロベンジル、4-フルオロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、2,3,4,5,6-ペントフルオロベンジル、3-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、2-フェニルエチル、4-フェニルブチル、3-ピリジニル-メチル、4-ジフェニル-メチル、およびベンジル-5-[（1-アセチルオキシエトキシ）-カルボニル]である。より好ましいこのようなR¹基は、ベンジル、4-イソプロピルベンジル、4-メチルベンジル、4-ニトロベンジル、および4-クロロベンジルである。最も好ましくはベンジルである。

【0054】

R¹が置換アルキル基である場合、1個以上のオキソ置換基が好ましい。好ましくは、このような基は、1個以上のオキソ基、好ましくは、1～5個のオキソ基で置換されたC₄₋₁₂直鎖アルキル基である。オキソ基は、好ましくは、置換アルキル基に交互に存在する、すなわち、短いポリエチレングリコール置換基が生じる。このような基の好ましい例としては、3,6-ジオキサ-1-オクチルおよび3,6,9-トリオキサ-1-デシルが挙げられる。別の好ましい実施形態では、R¹は、1個以上の酸素原子で遮られたアルキル基（エーテルまたはポリエーテル基）、好ましくは1～4個の酸素原子で遮られたC₄₋₁₂直鎖アルキル、より好ましくは1～4個の酸素原子で遮られたC₆₋₁₀直鎖アルキル基、より好ましくは直鎖ポリエチレングリコール基（-(CH₂)₂-O-)_nであり、ここでnは1～5の整数である。

【0055】

R¹が非置換アルキル基である場合、飽和直鎖または分岐アルキル基であるR¹基が好ましい。R¹が飽和直鎖アルキル基である場合、C₁₋₁₀直鎖アルキル基が好ましい。適切な直鎖アルキル基の代表例としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、およびn-オクチルが挙げられる。特に好ましくは、C₁₋₆直鎖アルキル基であり、特に最も好ましくは、メチルおよびn-ヘキシルである。R¹が飽和分岐アルキル基である場合、好ましくは、このような分岐アルキル基は、4～8個、好ましくは5～8個の直鎖炭素原子の主鎖からなり、当該主鎖は、1個以上のC₁₋₆アルキル基、好ましくはC₁₋₂アルキル基が分岐している。このような飽和分岐アルキル基の例としては、2-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、および3,3-ジメチル-1-ブチルが挙げられる。

【0056】

式Iの化合物では、R²はそれぞれ独立して、水素原子または基R¹を表す。本発明での使用に特に好ましいものは、少なくとも1個のR²が水素原子を表す式Iの化合物である。とりわけ好ましい化合物は、R²がそれぞれ水素原子を表す。

【0057】

好ましくは、式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩は、本発明の乾燥医薬組成物における活性成分として使用され、式中、R¹がメチルまたはヘキシルであり、より好ましくはn-ヘキシルであり、R²がいずれも水素を表し、すなわち、5-ALAメチル

10

20

30

40

50

エステル、5 - A L A ヘキシリエステル、およびこれらの薬学的に許容される塩、好ましくは H C 1 塩である。本発明の乾燥医薬組成物における活性成分として使用される好ましい化合物は、5 - A L A ヘキシリエステルおよびその薬学的に許容される塩であり、好ましくは、H C 1 塩またはスルホン酸塩またはスルホン酸誘導体塩である。

【 0 0 5 8 】

本発明で使用される5 - A L A エステルおよびその薬学的に許容される塩は、例えば、WO 96 / 28412、WO 02 / 10120、WO 03 / 041673において、およびN. Fotinosら、Photoc hemistry and Photobiology 2006: 82、994 ~ 1015および当該文献で引用される文献において記載のよう、当技術分野において利用可能な任意の従来の手法で調製され得る。手短に説明すると、5 - A L A エステルは、触媒、例えば酸、の存在下で適切なアルコールと5 - A L A を反応させることによって調製され得る。5 - A L A エステルの薬学的に許容される塩は、適切なアルコールとの、薬学的に許容される5 - A L A 塩、例えば、5 - A L A 塩酸塩の反応によって上に記載のように調製され得る。あるいは、5 - A L A メチルエステルまたは5 - A L A ヘキシリエステルのような本発明で使用される化合物は、例えば、ノルウェーのPhotocure ASAから市販されている場合がある。

【 0 0 5 9 】

本発明で使用される5 - A L A エステルは、遊離アミンの形態、例えば、- NH₂、- NH R²、または- NR²R²、あるいは、好ましくは、薬学的に許容される塩の形態であつてもよい。このような塩は、好ましくは、薬学的に許容される有機酸または無機酸との酸付加塩である。適切な酸としては、例えば、塩酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、スルホン酸、およびスルホン酸誘導体が挙げられ、A L A エステルの塩および後者の酸は、Photocure ASAのWO 2005 / 092838に記載されており、その内容は参照により本書に援用される。好ましい酸は、塩酸、H C 1 である。さらに好ましい酸は、スルホン酸およびスルホン酸誘導体である。塩を形成する方法は、当技術分野では一般的であり、例えば、WO 2005 / 092838に記載されている。

【 0 0 6 0 】

したがって、好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であつて、当該乾燥医薬組成物が、

a) 5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩；

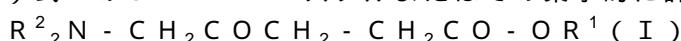
b) 任意で、良好なフィルム形成特性および/または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む、照射装置を提供する。

【 0 0 6 1 】

好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であつて、当該乾燥医薬組成物が、

a) 式 I の5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩：



式中

R¹は、置換または非置換アルキル基を表し；

R²はそれぞれ独立して、水素原子または基R¹を表し；

b) 任意で、良好なフィルム形成特性および/または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む、照射装置を提供する。

【 0 0 6 2 】

さらに好ましい実施形態では、式 (I) のR¹は、非置換アルキル基、好ましくは、非置換飽和直鎖または分岐アルキル基、より好ましくは、非置換飽和直鎖C₁₋₁₀アルキル基

10

20

30

40

50

を表す。最も好ましくは、当該 5 - A L A エステルは、5 - A L A ヘキシリエステルであり、さらに好ましい実施形態では、5 - A L A ヘキシリエステルの当該薬学的に許容される塩は、H C 1 塩またはスルホン酸塩またはスルホン酸誘導体塩であり、例えば、メシリ酸塩、トシリ酸塩、またはナプシリ酸塩である。

【 0 0 6 3 】

最も基本的な実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断での使用に適した照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、5 - A L A 、5 - A L A の前駆体、または5 - A L A の誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分からなる、照射装置を提供する。

【 0 0 6 4 】

好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩、より好ましくは、式 I の5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩である、照射装置を提供する。

【 0 0 6 5 】

活性成分から実質的になる（例えば、活性成分のみからなる）このような乾燥医薬組成物は、好ましくは、適切な溶媒、例えば水、において活性物質の液体（溶液または懸濁液）を凍結乾燥させることにより得られる。通常は、ケーキまたは粉末が得られ、後者は圧縮されてもよい。

【 0 0 6 6 】

活性成分は、湿潤環境において、すなわち、角膜および結膜などの粘膜表面、口腔、咽頭、食道、胃、腸および盲腸、直腸、および肛門の内膜、鼻腔、副鼻腔、鼻咽腔、気管、気管支、および細気管支の内膜、子宮、膣、および子宮頸部の内膜、尿管、膀胱、および尿道の内膜、ならびに外耳道の内膜と接触した際に、乾燥医薬組成物から放出される。好ましい粘膜表面としては、子宮頸部および膣の内膜、直腸および肛門の内膜、鼻腔の内膜、および外耳道の内膜が挙げられる。

【 0 0 6 7 】

好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を保持するための領域に乾燥医薬組成物を含む、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、もしくは耳の光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物は、5 - A L A 、5 - A L A の前駆体、または5 - A L A の誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分からなる、照射装置を提供する。

【 0 0 6 8 】

好ましい実施形態では、1 以上のポリマーおよび任意で他の薬学的に許容される賦形剤が、乾燥医薬組成物中に存在する。好ましい1 以上のポリマーは、良好なフィルム形成特性および／または良好なゲル形成特性を有するポリマーである。好ましい他の薬学的に許容される賦形剤は、1 種以上の可塑剤、着色剤、および増粘剤から選ばれる。乾燥医薬組成物中に存在してもよい他の薬学的に許容される賦形剤は、崩壊剤、粘膜付着性薬剤、表面浸透促進剤、およびキレート剤である。

【 0 0 6 9 】

1 以上のポリマーおよび／または薬学的に許容される賦形剤が、乾燥医薬組成物中に存在する場合、活性成分は、乾燥医薬組成物の全重量の0 . 2 5 ~ 5 0 重量%、例えば、0 . 5 ~ 3 0 重量%、例えば、0 . 5 ~ 1 5 重量%、または1 ~ 1 0 重量%、または1 ~ 7 重量%の範囲で存在すればよい。あるいは、また、1 以上のポリマーのみが乾燥医薬組成物中に存在する場合、活性成分は、乾燥医薬組成物の全重量の5 0 ~ 9 9 重量%、例えば、6 0 ~ 9 1 重量%または7 5 ~ 9 0 重量%の範囲で存在すればよい。1 以上のポリマーの量と比べて活性成分を多量に有することによって、組成物を沈着させるために使用する液体は粘性がより少なくなり、したがって取扱いや処理がより容易になる。別の実施形態では、1 以上のポリマーと可塑剤から選ばれる薬学的に許容される賦形剤とが乾燥医薬組

10

20

30

40

50

成物中に存在する場合、活性成分は、乾燥医薬組成物の全重量の15～85重量%、例えば、20～80重量%、例えば、25～78重量%または26～60重量%の範囲で存在すればよい。

【0070】

1以上のポリマーおよび薬学的に許容される賦形剤はすべて、毒性が無く、刺激性が無く、漏出性の不純物を有さないのがよい。これらは、活性成分に対して不活性、すなわち、活性成分の分解を促進しないのがよい。1種以上のそれぞれの薬学的に許容される賦形剤化合物、例えば、1種以上の可塑剤、1種以上の着色剤などが使用されてもよい。

【0071】

乾燥医薬組成物に使用される1以上のポリマーは、天然、半天然、すなわち、化学反応により得られる天然ポリマーの誘導体、または合成ポリマーであり得、ホモポリマーもしくはコポリマーであってもよい。

【0072】

好ましくは、良好なフィルム形成特性を有するポリマー、すなわち、装置上の医薬組成物を運搬するための領域に沈着されると活性成分と共にフィルムを形成するポリマーが使用される。このようなポリマーの好ましい群は、デンプン、セルロース、ならびにデンプンおよびセルロースの誘導体である。好ましいデンプン誘導体は、好ましくは少なくとも18重量%のアミロース含量を有する酢酸デンプンおよびカルボキシメチルデンプンである。好ましいセルロースの1つは、微結晶性セルロースである。他の好ましいセルロース誘導体は、セルロースエーテル、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースである。このようなポリマーは、他のポリマーと組み合わせて使用してもよい、例えば、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの使用である。他の好ましいセルロース誘導体は、酢酸フタル酸セルロースおよびニトロセルロースである。さらに好ましいポリマーは、ロジンおよびロジンエステルである。他の好ましいポリマー群は、(メタ)アクリレートポリマーおよびコポリマーである。括弧中の接頭語としての「メタ」の使用は、慣例にならって、ポリマー分子が、アクリル酸およびメタクリル酸のいずれかまたは両方の炭素原子骨格を有するモノマーに由来することを表す。このようなポリマーおよびコポリマーは、例えば、メタクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸、および塩化トリメチルアンモニオエチルメタクリル酸に基づいた、例えば、メタクリル酸のアニオン性およびカチオン性のポリマー、メタクリレートのコポリマー、アクリレートとメタクリレートとのコポリマー、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとのコポリマーである。他の好ましいポリマーは、ポリ酢酸フタル酸ビニルである。より好ましい実施形態では、セルロースおよびセルロース誘導体、とりわけセルロースエーテルが、1以上のポリマーとして本発明の乾燥医薬組成物に使用される。

【0073】

他の実施形態では、良好なゲル形成特性を有するポリマー、すなわち水や粘膜表面の液体と接触した際に活性成分と共にゲルを形成するものが使用される。好ましいこのようなポリマーは、ガム、好ましくは、ゲランガム、キサンタンガム、およびカラギーナンである。他の好ましいポリマーは、キチン、キトサン、およびキトサン誘導体、例えば、キトサン塩(塩酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩)およびN-アセチル化キトサンまたはN-アルキル化キトサンである。また、他の好ましいポリマーは、ペクチン、アルギン酸塩、例えば、アルギン酸ナトリウム、ブルラン、ヒアルロン酸、およびこれらの誘導体である。

【0074】

好ましくは、さらに他の実施形態では、良好なフィルム形成特性および良好なゲル形成特性を有するポリマー、例えば、セルロースエーテル、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ゲランガム、キトサンおよびキトサン誘導体、ブルラン、アルギン酸塩、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の誘導体、またはカラギーナンが使用される。好ましいこの

10

20

30

40

50

ようなポリマーは、セルロースエーテル、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース、ならびにキトサンおよびキトサン誘導体である。

【0075】

乾燥医薬組成物がフィルムを形成するのがよい場合は、良好なフィルム形成特性を有するポリマーが好ましくは使用される。

【0076】

ポリマーは、水に可溶または水に不溶であってもよい。好ましい実施形態では、水溶性ポリマーが使用される。

10

【0077】

したがって、好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、

a) 5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、5 - A L A イステルまたはその薬学的に許容される塩；

b) セルロースエーテル、ゲランガム、キトサン、キトサン誘導体、ブルラン、アルギン酸塩、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体、およびカラギーナンから選ばれる、良好なフィルム形成特性および/または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

20

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む、照射装置を提供する。

【0078】

さらに好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、

a) 5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、5 - A L A イステルまたはその薬学的に許容される塩；

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる、良好なフィルム形成特性および/または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む、照射装置を提供する。

30

【0079】

乾燥医薬組成物中に存在する場合、1以上のポリマーは、好都合には、乾燥医薬組成物の全重量の50~99.75重量%、例えば、70~99.5重量%、例えば、85~99.5重量%、または90~99重量%、または93~99重量%の濃度範囲で提供すればよい。あるいは、また、1以上のポリマーのみが乾燥医薬組成物中に存在する場合、1以上のポリマーは、乾燥医薬組成物の全重量の1~50重量%、例えば、9~40重量%または10~25重量%の範囲で存在すればよい。1以上のポリマーの量と比べて活性成分を多量に有することによって、組成物を沈着させるために使用する液体は粘性がより少なくなり、したがって取扱いや処理がより容易になる。別の実施形態では、1以上のポリマーと可塑剤から選ばれる薬学的に許容される賦形剤とが乾燥医薬組成物中に存在する場合、1以上のポリマーは、乾燥医薬組成物の全重量の20~65重量%、例えば、25~62重量%、例えば、30~55重量%または40~54重量%の範囲で存在すればよい。

40

【0080】

他の実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、

a) 5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、5 - A L A イステルまたはその薬学的に許容される塩；

b) 良好的なフィルム形成特性および/または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリ

50

マー；ならびに

c) 他の薬学的に許容される賦形剤、好ましくは、可塑剤、着色剤、増粘剤、崩壊剤、粘膜付着剤、表面浸透促進剤、および／またはキレート剤から選ばれる他の薬学的に許容される賦形剤を含む、照射装置を提供する。

【0081】

乾燥医薬組成物中に存在してもよい他の薬学的に許容される賦形剤は、可塑剤である。一般に、可塑剤の使用は、ポリマーのガラス転移温度を低下させるためのものであり、ポリマーをより弾性および変形可能にする、すなわち、柔軟にする。したがって、1以上のポリマーが存在する場合、好ましくは、1種以上のフィルム形成性ポリマーが存在する場合に、可塑剤が乾燥医薬組成物に存在していてもよい。可塑剤は、好ましくは、所与のポリマーとうまく機能するように選ばれる。一実施形態では、適切な可塑剤は、対象となるポリマーに対して良媒体として作用している。他の実施形態では、水溶性ポリマーが使用される場合、可塑剤は好ましくは水混和性化合物である。適切な可塑剤は、低分子量ポリエチレングリコール、フタレート誘導体（例えば、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチルおよびフタル酸ジブチル）、クエン酸エステル（例えば、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチルおよびクエン酸アセチル）、セバシン酸ジブチル、カンフル、トリアセチン、油やグリセリド（例えば、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリドおよびヤシ油）である。グリセロールおよびプロピレングリコールも一般的な可塑剤であるが、しかしながら、乾燥医薬組成物が活性成分としてC₁ - C₈-アルキルALAエステルなどの低級アルキルALAエステルまたはその塩を含む場合、このような活性成分の分解を促進し得るので使用しないのがよい。

【0082】

乾燥医薬組成物中に存在する場合、可塑剤は、好都合には、ポリマーの全重量の1～30重量%、例えば、5～20重量%または7～15重量%の濃度範囲で提供すればよい。あるいは、可塑剤は、より高濃度の範囲で、例えば、ポリマーの全重量の10～175重量%、または35～150重量%、または37～80重量%の濃度範囲で提供すればよい。

【0083】

乾燥医薬組成物中に存在してもよい他の薬学的に許容される賦形剤は、着色剤、例えば、合成染料または顔料、例えば、二酸化チタンまたは鉄黄である。色素によって、通常、水蒸気および酸素に対する乾燥医薬組成物の透過性が減少し、したがってその保存期間が増加する。さらに、色素は、乾燥医薬組成物の粘度に著しく寄与することなく、乾燥医薬組成物を得るために使用される液体の全固形分に寄与する。したがって、より迅速な乾燥によるより短い加工時間を達成することができ、これは、スプレーコーティングで使用される水溶性液体にとって特に重要である。

【0084】

乾燥医薬組成物中に存在する場合、着色剤は、好都合には、乾燥医薬組成物の、0.1～20重量%、例えば、0.5～10重量%または1～5重量%の濃度範囲で提供すればよい。

【0085】

乾燥医薬組成物中に存在してもよい他の薬学的に許容される賦形剤は、増粘剤である。このような増粘剤は液体を吸収すると膨潤するので、乾燥医薬組成物を得るために使用される液体の粘度および稠度を向上させるために使用されてもよい。好ましくは、増粘剤は、ディップコーティングで用いられる液体中で使用される。増粘剤の選択は、液体が、水性もしくは水を基材とする液体であるか、または非水性媒が液体を形成するために使用されるかどうかによって異なる。上記ポリマーのいくつか、例えば、グアーガムなどのガム、カルボキシメチルセルロースなどのセルロース誘導体、および（メタ）アクリレートは、増粘特性を有する。他の適切な増粘剤は、ポリアクリル酸（カルボマー）またはロウまたはロウ質の固形物、例えば、固体の脂肪族アルコールもしくは固体の脂肪酸である。

【0086】

10

20

30

40

50

乾燥医薬組成物中に存在する場合、増粘剤は、好都合には、上記の液体の所望の粘度が得られるような量で提供すればよい。実際の量は、当該液体が含む1種以上の溶媒と増粘剤の性質とによって異なる。

【0087】

乾燥医薬組成物中に存在してもよい他の薬学的に許容される賦形剤は、崩壊剤である。一般に、崩壊剤は、乾燥医薬組成物が湿潤環境に置かれた際に、乾燥医薬組成物の崩壊を支援する。上記ポリマーのいくつか、例えば、特定のセルロース、デンプン、およびこれらの誘導体は、崩壊剤特性を示す。これらのポリマーが存在すると、さらなる崩壊剤を加える必要または要求がないかもしれない。より効果的な崩壊剤は、スーパー崩壊剤と呼ばれる。これらの例としては、アルギン酸、クロスカルメロース、クロスポビドン、およびデンブングリコール酸ナトリウムが挙げられる。このような化合物は、液体と接触すると膨潤するが、その崩壊特性を減少させるゲルは形成しない。

10

【0088】

乾燥医薬組成物中に存在する場合、崩壊剤は、好都合には、乾燥医薬組成物の全重量の0.1～10重量%、例えば、0.25～5重量%または0.5～4重量%の濃度範囲で提供すればよい。

【0089】

乾燥医薬組成物はさらに、1種以上の粘膜付着剤を含んでもよい。「粘膜付着剤」なる語は、結合が粘膜および/またはその下にある細胞との相互作用を介して起こるかどうかに関わらず、粘膜表面への親和性を示す化合物、すなわち、一般に本質的には非共有結合性の結合の形成を介して粘膜表面に付着する化合物を意味する。

20

【0090】

粘膜付着剤は、好ましくは、粘膜表面のpHまたは細菌条件では、すなわち、乳酸または細菌の存在による膣内の酸性環境ならびに膣内および子宮頸部上の細菌性および非細菌性酵素あるいは直腸内の細菌の存在によっては、分解されない化合物である。

【0091】

適切な粘膜付着剤は、天然または合成化合物、ポリアニオン性、ポリカチオン性、または中性、水溶性または水不溶性であってもよいが、好ましくは、大きい、例えば、500kDa～3000kDa、例えば、1000kDa～2000kDaの分子量を有し、水不溶性で、架橋された（例えば、水和される前に全ポリマー量の0.05%～2%の架橋剤を含む）、水素結合を形成可能な水膨潤性ポリマーである。好ましくは、このような粘膜付着性化合物は、Smartら、1984、J. Pharm. Pharmacol.、36、295～299ページの方法により評価されるインビトロにおける標準物に対するパーセンテージで表すと100を超える、とりわけ好ましくは120を超える、特に150を超える粘膜付着力を有する。

30

【0092】

上記ポリマーのいくつか、例えば、グーガムなどのガム、キトサンおよびキトサン誘導体、フルラン、アルギン酸ナトリウム、またはヒアルロン酸は、粘膜付着特性を示す。これらのポリマーが存在すると、さらなる粘膜付着剤を加える必要または要求がないかもしれない。

40

【0093】

適切な粘膜付着剤は、多糖類、好ましくは、デキストラン、ペクチン、アミロペクチン、または寒天；ガム、好ましくは、グーガムまたはローカストビーンガム；アルギン酸の塩、例えば、アルギン酸マグネシウム；ポリ（アクリル酸）、ポリ（アクリル酸）の架橋または非架橋コポリマー、およびポリ（アクリル酸）の誘導体、例えば、塩およびエステル、例えば、カルボマー（カーボポール）から選ばれる。

【0094】

粘膜付着剤が存在する場合、粘膜付着剤は、好都合には、乾燥医薬組成物の全重量の0.05～30重量%、例えば、約1～25重量%の濃度範囲で提供すればよい。

【0095】

50

乾燥医薬組成物は、さらに、1種以上の表面浸透促進剤を含んでもよい。このような表面浸透促進剤は、乾燥医薬組成物中に存在する活性成分、すなわち、5-ALA、5-ALAの誘導体、または5-ALAの前駆体の感光性効果を向上させ得る。

【0096】

好ましい表面浸透促進剤は、キレート化剤（例えば、EDTA）、界面活性剤（例えば、硫酸ドデシルナトリウム）、非界面活性剤、胆汁酸塩（デオキシコール酸ナトリウム）、脂肪族アルコール、例えば、オレイルアルコール、脂肪酸、例えば、オレイン酸、および脂肪酸とアルコールとのエステル、例えば、ミリスチン酸イソプロピルである。

【0097】

表面透過促進剤が存在する場合、表面透過促進剤は、好都合には、乾燥医薬組成物の全重量の0.2～20重量%、例えば、乾燥医薬組成物の全重量の約1～15重量%または0.5～10重量%の濃度範囲で提供すればよい。

10

【0098】

乾燥医薬組成物は、さらに、1種以上のキレート剤を含んでもよい。このようなキレート剤はまた、本発明の医薬組成物に存在する5-ALA、5-ALAの誘導体、または5-ALAの前駆体の感光性効果の向上に有益な効果を有し得る。

【0099】

キレート剤は、例えば、PpIXの蓄積を向上させるために含まれてもよく、これは、キレート剤による鉄のキレート化が、PpIXへのその取り込みを概均質化（prhomogeneous）し、酵素フェロキラターゼの作用によりヘムを形成して、これによりPpIXの增加をもたらすからである。したがって、感光性効果が向上される。

20

【0100】

適切なキレート剤は、アミノポリカルボン酸ならびに、金属解毒化または核磁気共鳴画像法造影剤における常磁性金属イオンのキレート化に関して文献に記載されている任意のキレート剤である。EDTA、CDTA（シクロヘキサントリアミン四酢酸）、DTPA、およびDOTA、ならびにこれらの周知の誘導体およびアナログが特に言及され得る。EDTAおよびDTPAが特に好ましい。他の適切なキレート剤は、デスフェリオキサミンおよびシデロフォアであり、これらは、単独でまたは、EDTAなどのアミノポリカルボン酸キレート剤と共に使用されてもよい。

【0101】

30

上記キレート剤のいくつか、例えば、EDTAはまた、表面浸透補助剤の特性を示す。

【0102】

キレート剤が存在する場合、キレート剤は、好都合には、乾燥医薬組成物の全重量に基づいて0.01～12重量%、例えば、約0.1～5重量%の濃度で使用すればよい。

【0103】

乾燥医薬組成物は、さらに、上記賦形剤とは異なる1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。このような賦形剤は、例えば、界面活性剤、乳化剤、好ましくは、非イオン性もしくはカチオン性乳化剤、充填剤、結合剤、展着剤、安定化剤、または防腐剤である。当業者であれば、その目的に基づいて適切な賦形剤を選択することができる。本明細書に記載の製剤で使用してもよい一般的な賦形剤は、様々な文献に記載されている（例えば、D.E.BugayおよびW.P.Findlay（編）Pharmaceutical excipients（Marcel Dekker、ニューヨーク、1999）、E-M Hoepfner, A.RengおよびP.C.Schmidt（編）Fielder Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas（Edition Cantor、ミュンヘン、2002）ならびにH.P.Fielder（編）Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete（Edition Cantor Aulendorf, 1989））。

40

【0104】

50

上記の薬学的に許容される賦形剤はいずれも、当技術分野において周知であり、様々なメーカーから市販されている。

【0105】

上記1以上のポリマーおよび任意の薬学的に許容される賦形剤と5-ALA、5-ALAの前駆体、または5-ALAの誘導体、およびこれらの薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分との組み合わせにより、本発明の別の態様をなす新規な乾燥医薬組成物が得られる。

【0106】

したがって、本発明の別の態様は、

a) 5-ALA、5-ALAの前駆体、または5-ALAの誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；ならびに 10

b) 1以上のポリマーを含む、乾燥医薬組成物である。

【0107】

別の実施形態では、本発明は、

a) 5-ALA、5-ALAの前駆体、または5-ALAの誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；ならびに

b) 良好なフィルム形成特性および/または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマーを含む、乾燥医薬組成物を提供する。

【0108】

好ましい実施形態では、1以上のポリマーは、セルロースもしくはその誘導体またはデンプンもしくはその誘導体（例えば、酢酸デンプンおよびカルボキシメチルデンプン、好ましくは少なくとも18重量%のアミロース含量を有する）である。好ましいセルロースは、微結晶性セルロースである。好ましいセルロース誘導体は、セルロースエーテル、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、およびニトロセルロースである。別の実施形態では、1以上のポリマーは、（メタ）アクリレートポリマーおよびコポリマーである。また別の実施形態では、1以上のポリマーは、ガム、好ましくはゲランガム、キサンタンガム、およびカラギーナンである。また別の実施形態では、1以上のポリマーは、キチン、キトサン、およびキトサン誘導体、例えば、キトサン塩（塩酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩）およびN-アセチル化キトサンまたはN-アルキル化キトサン、より好ましくは、キトサンおよびキトサン誘導体である。また別のポリマーは、ペクチン、アルギン酸塩、例えば、アルギン酸ナトリウム、プルラン、ヒアルロン酸、およびこれらの誘導体である。 20 30

【0109】

好ましい実施形態では、本発明は、

a) 5-ALA、5-ALAの前駆体、または5-ALAの誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；ならびに

b) セルロースエーテル、ゲランガム、キトサン、キトサン誘導体、プルラン、アルギン酸塩、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体、およびカラギーナンから選ばれる良好なフィルム形成特性および/または良好なゲル形成特性を有する一種以上のポリマー、より好ましくは、キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる1以上のポリマーを含む、乾燥医薬組成物を提供する。 40

【0110】

1種以上の薬学的に許容される賦形剤が、場合によっては存在していてもよい。例えば、乾燥医薬組成物がフィルムの形態をしている場合、可塑剤が存在していてもよい。

【0111】

乾燥医薬組成物は、1種以上の適切な溶媒中の活性成分と1以上のポリマーとの液体（溶液または懸濁液）から得られる。好ましい実施形態では、1以上のポリマーは、水溶性ポリマーであり、適切な溶媒は、水または、水と非水性の水混和性溶媒、例えば、エタノ 50

ールもしくはメタノールなどのアルコール、との混合液である。

【0112】

好ましい実施形態では、本発明の乾燥医薬組成物は、凍結乾燥によって、上記液体から粉末、フィルム、またはケーキの形態で得られる。別の好ましい実施形態では、本発明の乾燥医薬組成物は、ディップコーティングまたはスプレーコーティングによって、上記液体からフィルムの形態で得られる。また別の好ましい実施形態では、本発明の乾燥医薬組成物は、溶媒蒸発によって、上記液体からフィルムまたはケーキの形態で得られる。

【0113】

上記のように、活性成分は、湿潤環境において、すなわち、粘膜表面と接触した際に、乾燥医薬組成物から放出される。好ましい粘膜表面としては、子宮頸部および膣の内膜、直腸および肛門の内膜、鼻腔の内膜、および外耳道の内膜が挙げられる。

10

【0114】

好ましい実施形態では、本発明は、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳のPDTで使用するための乾燥医薬組成物を提供し、当該組成物は、

a) 5 - ALA、5 - ALAの前駆体、または5 - ALAの誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；ならびに

b) 1以上のポリマーを含む。

【0115】

完全な活性成分の放出を達成するためには、粘膜表面と接触した際に溶解するか少なくとも崩壊して活性成分を放出するように1以上のポリマーまたは他の薬学的に許容される賦形剤が選択される必要がある。したがって、賦形剤、とりわけ存在するポリマーがいずれも、当該粘膜表面上の所与のpHで溶解するかまたは崩壊する必要がある。膣内および子宮頸部の表面上のpHは、約3.8～4.5である一方で、直腸におけるpHは、約7.9である。鼻腔におけるpHは、約6.3～6.4である。

20

【0116】

治療を必要とする領域での本発明の医薬組成物の放出プロファイル（即時／急速、徐放および遅延放出）および滞留時間は、選択されるポリマーによっても影響される。治療部位において活性成分が比較的（comparably）高濃度で所望される場合、活性成分の急速放出が好ましい場合がある。治療部位において活性成分が低濃度で所望される場合、活性成分の遅延放出が好ましい場合がある。含湿医薬組成物は、好ましくは、確実に滞留時間が長くなる形態、例えば、溶解した液体の形態ではなくむしろゲルの形態が好ましい。

30

【0117】

放出プロファイルおよび滞留時間がどのように影響を受け得るかを、ポリマーであるキトサンを用いて示す。キトサンは、pKa値が約6.2～7.0である弱塩基であるので、中性およびアルカリ性のpH値では不溶である。したがって、ポリマーとしてキトサンを含む乾燥医薬組成物は、酸性環境において、例えば、膣内および子宮頸部上で活性成分の急速放出を達成するのに有用であり得る。他方、ポリマーとしてキトサンを含む乾燥医薬組成物は、pHが7を超える環境において、例えば、直腸内で活性成分の徐放／遅延放出を達成するのに有用であり得る。キトサンは、直腸の粘膜と接して膨潤性を示し、活性成分がゆっくり放出される。キトサンの溶解性は、誘導体化によって影響され得、中性付近のpHでのキトサンの溶解性は、カルボキシメチルなどの親水性の官能基を導入することにより、または選択的N-アセチル化により改善することができる。

40

【0118】

キトサンは粘膜付着剤であるが、膣粘膜上のその滞留時間は、より制御された活性成分の放出をもたらすチオール基の導入によって向上することが示された（C. E. Kast, J. Control Release 2002, 第81版, 354～374参照）。放出プロファイル／滞留時間は、使用するキトサン／キトサン誘導体の分子量、乾燥医薬組成物を調製するために使用する液体中のキトサンの量、および活性成分とキトサンとの比によってさらに影響を受ける。少量のキトサンを含む液体から得られた乾燥医薬組成物は、通常、その稠度の低さ／ち密度の低さのためにより速い活性成分の放出を示す。親水性

50

の活性成分、例えば、短鎖アルキル 5 - A L A エステルを有する乾燥医薬組成物において、キトサン分子および活性成分分子の両方が水分子を奪い合う。

【 0 1 1 9 】

好ましい実施形態では、本発明は、

a) 5 - A L A 、 5 - A L A の前駆体、または 5 - A L A の誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；ならびに

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる 1 以上のポリマーを含む、乾燥医薬組成物を提供する。

【 0 1 2 0 】

より好ましい実施形態では、本発明は、

a) 5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、 5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩；ならびに

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる 1 以上のポリマーを含む、乾燥医薬組成物を提供する。

【 0 1 2 1 】

また別の好ましい実施形態では、本発明は、

a) 5 - A L A 、 5 - A L A の前駆体、または 5 - A L A の誘導体、好ましくは、 5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、 5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；ならびに

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる 1 以上のポリマーからなる、乾燥医薬組成物を提供する。

【 0 1 2 2 】

乾燥医薬組成物は、好ましくは、活性成分と、キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる 1 以上のポリマーとを含む液体、好ましくは水性の液体の凍結乾燥によって得られる。

【 0 1 2 3 】

また別の好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、

a) 5 - A L A 、 5 - A L A の前駆体、または 5 - A L A の誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；ならびに

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる 1 以上のポリマーを含む、照射装置を提供する。

【 0 1 2 4 】

より好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、

a) 5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、 5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩；ならびに

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる 1 以上のポリマーを含む、照射装置を提供する。

【 0 1 2 5 】

また別の好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、

a) 5 - A L A 、 5 - A L A の前駆体、または 5 - A L A の誘導体、好ましくは、 5 - A L A の誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、 5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる 1 以上のポリマー；ならびに

10

20

30

40

50

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤からなる、照射装置を提供する。

【0126】

また別の好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を運搬するための領域中に乾燥医薬組成物を含む、光力学的治療または光力学的診断で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物が、

a) 5 - A L A、5 - A L Aの前駆体、または5 - A L Aの誘導体、好ましくは、5 - A L Aの誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、5 - A L Aエステルまたはその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる1以上のポリマー；ならびに

c) 1種以上の可塑剤からなる、照射装置を提供する。

【0127】

また別の好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を保持するための領域に乾燥医薬組成物を含む、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物は、

a) 5 - A L A、5 - A L Aの前駆体、または5 - A L Aの誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；ならびに

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる1以上のポリマーを含む、照射装置を提供する。

【0128】

また別の好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を保持するための領域に乾燥医薬組成物を含む、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物は、

a) 5 - A L Aの誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、5 - A L Aエステルまたはその薬学的に許容される塩；ならびに

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる1以上のポリマーを含む、照射装置を提供する。

【0129】

別の好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を保持するための領域に乾燥医薬組成物を含む、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物は、

a) 5 - A L A、5 - A L Aの前駆体、または5 - A L Aの誘導体、好ましくは、5 - A L Aの誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、5 - A L Aエステルまたはその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる1以上のポリマー；ならびに

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤からなる、照射装置を提供する。

【0130】

別の好ましい実施形態では、本発明は、医薬組成物を保持するための領域に乾燥医薬組成物を含む、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療で使用する照射装置であって、当該乾燥医薬組成物は、

a) 5 - A L A、5 - A L Aの前駆体、または5 - A L Aの誘導体、好ましくは、5 - A L Aの誘導体またはその薬学的に許容される塩、好ましくは、5 - A L Aエステルまたはその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

b) キトサン、キトサン誘導体、およびセルロースエーテルから選ばれる1以上のポリマー；ならびに

c) 1種以上の可塑剤からなる、照射装置を提供する。

【0131】

5 - A L A、5 - A L Aの前駆体、または5 - A L Aの誘導体から選ばれる活性成分とキトサンまたはキトサン誘導体から選ばれる1以上のポリマーとを含む乾燥医薬組成物は

10

20

30

40

50

、好ましくは、次のようにして得られる。

【0132】

水不溶性のキトサンを塩酸(0.1M)に溶解し、蒸発乾固する。残渣あるいはキトサンの水溶性誘導体を水に溶解する。活性成分を加えキトサン溶液に溶解して、溶解したキトサン／キトサン誘導体および活性成分を含む液体が生じる。

【0133】

5-ALA、5-ALAの前駆体、または5-ALAの誘導体から選ばれる活性成分とセルロースエーテルから選ばれる1以上のポリマーとを含む乾燥医薬組成物は、好ましくは、次のようにして得られる。

【0134】

セルロースエーテル、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、またはカルボキシメチルセルロースと活性成分とを溶媒、好ましくは、水または、水と有機溶媒、好ましくはエタノールなどアルコールとの混合液に加える。このように得られた液体は、下記のように処理される。

【0135】

本発明の乾燥医薬組成物は、好ましくは、上記の液体から上記の凍結乾燥、溶剤蒸発、またはスプレーコーティングによって得られる。

【0136】

好ましい実施形態では、当該液体は、光力学的治療または光力学的診断で使用される照射装置上の医薬組成物を運搬するための領域に塗布される、例えば、WO2010/078929の図1～3および図6～7に開示のような、子宮頸部の癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療で使用するための照射装置上の貯留部に充填または塗布される。液体を含む装置またはそのモジュール(例えば、貯留部のみ)は凍結乾燥されるか、あるいは貯留部中の乾燥医薬組成物の沈着物が溶剤蒸発によって得られる。別の好ましい実施形態では、当該液体は、PDTで使用される照射装置上に含まれる医薬組成物を運搬するための領域に、例えば、WO2010/078929の図1～7に開示のような装置に、スプレーコーティングによって塗布される。

【0137】

好ましい実施形態では、本発明の乾燥医薬組成物および乾燥医薬組成物を含む照射装置は、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌、前癌性状態、および非癌性状態のPDTで使用される、好ましくは、子宮頸部、膣、および直腸の前癌性状態および非癌性状態のPDTで使用される。照射装置は、このような状態をPDTで治療するために有効な量(すわなち投与すべき量)の乾燥医薬組成物を含む。

【0138】

あるいは、本発明の乾燥医薬組成物および乾燥医薬組成物を含む照射装置は、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌、前癌性状態、および非癌性状態のPDDで使用される、好ましくは、子宮頸、膣、および直腸の前癌性状態および非癌性状態のPDDで使用される。照射装置は、このような状態をPDDで診断するために有効な量(すわなち投与すべき量)の乾燥医薬組成物を含む。

【0139】

装置は、医師または看護師によって開封され、膣、直腸、肛門、鼻、または耳に挿入され、所望の部位(例えば、膣または子宮頸部)に配置され、この場所で装置は、乾燥医薬組成物の崩壊／溶解、インキュベーション(すなわち、ポルフィリンの蓄積)、および光力学的治療または診断の間留まる。装置がモジュールからなる場合、乾燥医薬組成物を含むモジュール(例えば、貯留部などの医薬組成物を運搬するための領域)が開封され、装置の他のモジュールと組み合わされて、十分に機能する装置になる。タイマーが、当該好ましい装置の一部であってもよく、このタイマーは、装置が挿入される前に起動されて、所望の崩壊／溶解／インキュベーション期間後に照射を確実に開始させ、所定の光線治療期間および診断手法それぞれの間にわたって継続する。より好ましい実施形態では、PDT

10

20

30

40

50

T装置は、使い捨てであり、再び医師に診てもらうことなく患者によって除去されるよう構成されている。

【0140】

インキュベーション後、治療される部位は、所望の光活性化および光力学的治療または診断を達成するために光に曝露される。投与から光への曝露（崩壊 / 溶解 / インキュベーション時間）までの時間の長さは、活性成分の性質および乾燥医薬組成物の性質に応じて異なる。一般に、当該医薬組成物内の活性成分が、治療される組織の細胞によって取り込まれ、光増感剤に変換され、光活性化前に治療部位で効果的な組織中濃度を達成するのに十分な放出をする必要がある。PDTには、インキュベーション時間は、約30分～10時間、好ましくは1時間～7時間、例えば、3時間～5時間である。

10

【0141】

照射は、一般に、高照度すなわち高フルエンス率で短時間、または低照度すなわち低フルエンス率で長時間行われる。後者は、乾燥医薬組成物がWO2010/078929に記載のような装置に含まれるPDT法に好ましい。このような装置では、光線療法は、より長い期間にわたって低フルエンス率、例えば、数時間にわたって1～10mW/cm²のフルエンス率で行うことができる。これは、患者の不快感の軽減および治療効果の両方から有益である。

【0142】

照射に使用される光の波長は、効果的な光力学的効果を達成するように選択され得る。300～800nmの間、例えば、400～700nmの範囲の波長を有する光が、特に効果的であることが分かっている。PDTには、630および690nmの波長を含むことが特に重要であり得る。赤色光(600～670nm)が特に好ましい、これは、この波長の光が組織によく透過することが知られているからである。したがって、照射装置は、使用時に、好ましくは、630～690nmの波長を有する光、しかしながら、より好ましくは、特定の波長、例えば、約630nmの光を放射する。

20

【0143】

PDTには、単回照射が使用されてもよいし、あるいは、光は、例えば、照射間で2、3分～数分の画分に分割されて送達されてもよい。照射が複数回行われてもよいが、好ましくはない。患者の治療は、好ましくは、乾燥医薬組成物の単回投与で行われる。しかしながら、治療が完了しない場合は、繰り返すことができる。

30

【0144】

開示の乾燥医薬組成物、このような組成物を含む照射装置、および光力学療的治療の方法は、他の治療方法、例えば、他の治療薬の投与と組み合わせてもよい。これらの治療薬は、乾燥医薬組成物の前に、一緒に、または後に患者に投与されてもよい。他の投与経路は、経口、血管内、または経皮的であってもよい。典型的なこのような薬剤としては、ホルモン剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、制癌剤、またはこのような薬剤の組み合わせが挙げられる。

【0145】

別の態様では、本発明は、

a) 5-ALA、5-ALAの前駆体、または5-ALAの誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

40

b) 任意で、良好なフィルム形成特性および/または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む乾燥医薬組成物であって、

子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療または光力学的診断で使用する乾燥医薬組成物の、医薬組成物を運搬するための領域中に当該組成物を含む照射装置の製造における使用を提供する。

【0146】

他の態様では、本発明は、

a) 5-ALA、5-ALAの前駆体、または5-ALAの誘導体、およびその薬学的

50

に許容される塩から選ばれる活性成分；

b) 任意で、良好なフィルム形成特性および／または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

c) 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む乾燥医薬組成物であって、

子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療で使用する乾燥医薬組成物の、医薬組成物を運搬するための領域中に当該組成物を含む照射装置の製造における使用を提供する。

【0147】

また別の態様では、本発明は、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的治療法を提供し、当該方法は、

a) ヒトまたは非ヒト動物の被検体の子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の治療部位に、

i . 5 - A L A 、 5 - A L A の前駆体、または 5 - A L A の誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

i i . 任意で、良好なフィルム形成特性および／または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

i i i . 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む乾燥医薬組成物を医薬組成物を運搬するための領域中に含む照射装置を配置する工程；

b) 当該乾燥医薬組成物内で活性成分が光増感剤に変換され所望の部位で効果的な組織中治療濃度に達するのに必要な期間待機する工程；ならびに

c) 当該装置からの光に光増感剤を曝露することによって光増感剤を光活性化する工程を含む。

【0148】

また別の態様では、本発明は、子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の癌、前癌性状態、および非癌性状態の光力学的診断法を提供し、当該方法は、

a) ヒトまたは非ヒト動物の被検体の子宮頸部、膣、直腸、肛門、鼻、または耳の診断部位に、

i . 5 - A L A 、 5 - A L A の前駆体、または 5 - A L A の誘導体、およびその薬学的に許容される塩から選ばれる活性成分；

i i . 任意で、良好なフィルム形成特性および／または良好なゲル形成特性を有する1以上のポリマー；ならびに

i i i . 任意で、他の薬学的に許容される賦形剤を含む乾燥医薬組成物を医薬組成物を運搬するための領域中に含む照射装置を配置する工程；

b) 当該乾燥医薬組成物内で活性成分が光増感剤に変換され所望の部位で効果的な組織中診断濃度に達するのに必要な期間待機する工程；ならびに

c) 当該装置からの光に光増感剤を曝露することによって光増感剤を光活性化する工程を含む。

【0149】

本発明を次の非限定的な実施例によって説明する。

【0150】

実施例：

WO 96 / 28412 に記載のように 5 - A L A ヘキシリエステル塩酸塩 (H A L H C 1) を調製し； WO 02 / 10120 に記載のように 5 - A L A ベンジルエステル塩酸塩 (B A L H C 1) を調製した。 5 - A L A メチル硝酸塩 (M A L 硝酸塩) は、 WO 2 0 0 5 / 0 9 2 8 3 8 に記載の銀塩方法により、 5 - A L A メチル塩酸塩 (WO 96 / 2 8 4 1 2 に記載のように調製) から調製した。 5 - A L A ヘキシリエステルメシル酸塩 (H A L M e s) は、 WO 2 0 0 5 / 0 9 2 8 3 8 に記載の銀塩方法により、 5 - A L A ヘキシリエステル塩酸塩 (WO 96 / 28412 に記載のように調製) から調製した。

【0151】

< 実施例 1 >

10

20

30

40

50

弾性コロジオンは、75容量部のジエチルエーテルおよび25容量部のエタノール中に4重量部のニトロセルロースを溶解することにより調製する。2重量%のカンフルおよび3重量%のヒマシ油（可塑剤）を加え、均一な淡黄色のシロップ状の液体が得られるまで混合物を攪拌する。500mgの5-ALAヘキシリエスチル塩酸塩（HAL HC1）を10gの弾性コロジオンに加え、均一の液体が得られるまで混合物を攪拌する。

【0152】

WO 2010 / 078929の図5の装置を、上記の液体でディップコーティングする。液体を装置の表面（治療面）上で乾燥させてフィルムを形成する。

【0153】

あるいは、WO 2010 / 078929の図1～3および図6～7の装置の貯留部に、上で得た液体を2g充填する。液体は、貯留部に均一に分配し、溶剤蒸発によって乾燥させて、フィルムを形成する。

【0154】

<実施例2>

攪拌しながら、8.67gの蒸留水に0.75gのメチルセルロースおよび0.08gのPEG400を溶解させて、液体を調製する。500mgのHAL HC1を加え、均一の液体が得られるまで混合物を攪拌する。

【0155】

WO 2010 / 078929の図5の装置を、上記の液体2gでスプレーコーティングする。液体を装置の表面（治療面）上で乾燥させてフィルムを形成する。

【0156】

<実施例3>

攪拌しながら、8.15gの蒸留水に0.75gのメチルセルロースおよび0.16gのPEG400を溶解させて、液体を調製する。500mgの5-ALAヘキシリエスチルメシル酸塩（HAL Mes）を加え、均一の液体が得られるまで混合物を攪拌する。

【0157】

WO 2010 / 078929の図5の装置を、上記の液体2gでスプレーコーティングする。液体を装置の表面（治療面）上で乾燥させてフィルムを形成する。

【0158】

<実施例4>

500mgのHAL HC1、4.5gのグルタミン酸キトサン、および5gの蒸留水を混合し、液体を調製する。均一な溶液が得られるまで混合物を攪拌する。

【0159】

WO 2010 / 078929の図1～3および図6～7の装置の貯留部に、上で得た液体を2g充填する。貯留部を液体窒素中で凍結させて凍結乾燥する。乾燥医薬組成物の10重量%のHAL HC1および90重量%のグルタミン酸キトサンを含む乾燥医薬組成物が貯留部で得られる。貯留部は、装置の他の部分に接続されている。乾燥医薬組成物を含む装置は、子宮頸部の癌性、前癌性、または非癌性状態の光力学的治療に使用することができる。

【0160】

<実施例5>

500mgのHAL Mes、4.5gの乳酸キトサン、および5gの蒸留水を混合し、液体を調製する。均一な溶液が得られるまで混合物を攪拌する。

【0161】

WO 2010 / 078929の図1～3および図6～7の装置の貯留部に、上で得た液体を2g充填する。貯留部を液体窒素中で凍結させて凍結乾燥する。乾燥医薬組成物の10重量%のHAL Mesおよび90重量%の乳酸キトサンを含む乾燥医薬組成物が貯留部で得られる。貯留部は、装置の他の部分に接続されている。薬剤を有する装置は、子宮頸部の癌性、前癌性、または非癌性の状態の光力学的治療に使用することができる。

【0162】

10

20

30

40

50

<実施例6>

5.5重量%のオイドラギットRL30D(30%w/wの分散液として)、1.1重量%のCitriflex(可塑剤)、および5重量%のHAL HClを含む水性液を調製する。

【0163】

WO2010/078929の図5の装置を、上記の液体2gでスプレーコーティングする。液体を装置の表面(治療面)上で乾燥させてフィルムを形成する。

【0164】

<実施例7>

20重量%のプルランおよび1重量%のアルギン酸ナトリウムを含む水性液を9.5g調製する。液体を一晩放置する。0.5gのHAL HClを加え、均一で比較的粘度の低い液体が得られるまで液体を激しく攪拌する。

【0165】

WO2010/078929の図5の装置を、上記の液体2gでスプレーコーティングする。液体を装置の表面(治療面)上で乾燥させてフィルムを形成する。

【0166】

<実施例8>

20重量%のプルランおよび1重量%のアルギン酸ナトリウムを含む水性液を9.5g調製する。液体を一晩放置する。液体のpHは、希塩酸を使用して3.5に調節する。0.5gのHAL HClを加え、均一で比較的粘度の高い液体が得られるまで液体を激しく攪拌する。

【0167】

WO2010/078929の図5の装置を、上記の液体2gでディップコーティングする。液体を装置の表面(治療面)上で乾燥させてフィルムを形成する。

【0168】

<実施例9>

10重量%のキトサンおよび1%(容量/容量)の酢酸を含む水性液を9.5g調製し、0.5gのHAL HClを加え、混合物を均一になるまで攪拌する。

【0169】

WO2010/078929の図1~3および図6~7の装置の貯留部に、上で得た液体を2g充填する。貯留部を液体窒素中で凍結させて凍結乾燥する。34.5%のHAL HClおよび65.5%の乳酸キトサンを含む乾燥医薬組成物が貯留部で得られる。貯留部は、装置の他の部分に接続されている。薬剤を有する装置は、子宮頸部の癌性、前癌性、または非癌性の状態の光力学的治療に使用することができる。

【0170】

下記の実験では、WO2010/078929の図1~3および図6~7の装置の貯留部の凹面/略切頭円錐形表面の形状を模倣するために、丸底ガラスフラスコを使用した。このような円底ガラスフラスコは、貯留部の形状に似せるのに適しているが、異なった材料、すなわち、医療器具で一般に使用される弾性材料(ゴム、ラテックス、シリコーン、または他のポリマーやコポリマーなど)とは異なってガラスであるので、異なった表面特性を有する。

【0171】

<実施例10>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)および96%エタノール(10ml)の混合液に、100mgのHAL HClおよび10mgのメチルセルロース1500(Apoptekproduksjon AS、オスロ、ノルウェー)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、機械的に安定な均質のフィルムが得られた。

【0172】

<実施例11>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)および96%エタノール(10ml)の混合

10

20

30

40

50

液に、100mgのHAL HClおよび25mgのメチルセルロース1500(Apo te k produksjon AS、オスロ、ノルウェー)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、得られた均質なフィルムは、ガラス表面に完全には付着していなかった。

【0173】

<実施例12>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)および96%エタノール(10ml)の混合液に、100mgのHAL HClおよび50mgのメチルセルロース1500(Apo te k produksjon AS、オスロ、ノルウェー)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、得られた均質なフィルムは、ガラス表面に完全には付着していなかった。

【0174】

<実施例13>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)に、100mgのHAL HClおよび10mgのエチルセルロース(シグマアルドリッヂ#200646)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、ふかふかしたケーキが得られた。

【0175】

<実施例14>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)に、100mgのHAL HClおよび10mgのヒドロキシエチルセルロース250HX Pharm(Fagron GmbH&Co KG、バ尔斯ビュッテル、ドイツ)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、得られたやや不均質なフィルムは、ガラス表面に完全には付着していなかった。

【0176】

<実施例15>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)に、100mgのHAL HClおよび10mgのキトサン(シグマアルドリッヂ#448877)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、得られたやや不均質なネット様のフィルムは、ガラス表面に完全には付着していなかった。

【0177】

<実施例16>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)に、100mgのHAL HClおよび10mgのカルボキシメチルセルロースナトリウム塩(シグマアルドリッヂ#C5678)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、得られたやや不均質なネット様のフィルムは、ガラス表面に完全には付着していなかった。

【0178】

<実施例17>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)に、100mgの5-ALAベンジルエステル塩酸塩(BAL HCl)およびメチルセルロース1500(Apo te k produksjon AS、オスロ、ノルウェー)を溶解させて液体を調製した。メチルセルロースの量は、それぞれ10mg、25mg、および50mgであった。凍結乾燥後、得られたやや不均質なネット様のフィルムは、ガラス表面に完全には付着していなかった。

【0179】

<実施例18>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)に、100mgのHAL HCl、25mgのメチルセルロース1500(Apo te k produksjon AS、オスロ、ノルウェー)、および3mgのクエン酸トリエチル(Merck Chemicals, Northern Europe)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、比較的均質で機械的に安定した軟質フィルムが得られた。

【0180】

<実施例19>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)に、100mgのHAL HClおよび25mgのメチルセルロース1500(Apo te k produksjon AS、オスロ、

10

20

30

40

50

ノルウェー)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、比較的均質で機械的に安定した軟質フィルムが得られた。

【0181】

<実施例20>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)に、100mgのB A L H C l、25mgのヒドロキシメチルプロピルセルロース、および3mgのクエン酸トリエチル(Merck Chemicals、Northern Europe)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、比較的均質で機械的に安定した軟質フィルムが得られた。

【0182】

<実施例21>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)に、100mgのB A L H C lおよび25mgのヒドロキシメチルプロピルセルロースを溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、比較的均質で機械的に安定した軟質フィルムが得られた。

【0183】

<実施例22>

丸底ガラスフラスコ中で、水(10ml)に、100mgのH A L H C l、200mgのK o l l i c o a t I R W h i t e(二酸化チタン顔料を含むポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトポリマー)(B A S F、ルートウィックスハーフェン、ドイツ)、および50mgのK o l l i c o a t I R Y e l l o w(二酸化チタンおよび酸化鉄顔料を含むポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトポリマー)(B A S F、ルートウィックスハーフェン、ドイツ)を溶解させて液体を調製した。凍結乾燥後、比較的均質で機械的に安定した黄色のフィルムが得られた。

【0184】

下記の実験では、W O 2 0 1 0 / 0 7 8 9 2 9の図6の照射装置を使用した。当該装置の貯留部(図6の63)はシリコーン製である。

【0185】

<実施例23>

2mlの水に、100mgのH A L H C l、25mgのメチルセルロース1500(A p o t e k p r o d u k s j o n A S、オスロ、ノルウェー)、および3mgのクエン酸トリエチル(Merck Chemicals、Northern Europe)を溶解させて液体を調製した。照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、均質で軟質な機械的に安定したフィルムが得られた。

【0186】

<実施例24>

2mlの水に、100mgのH A L H C lおよび25mgのメチルセルロース1500(A p o t e k p r o d u k s j o n A S、オスロ、ノルウェー)を溶解させて液体を調製した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、得られた均質で軟質なやや脆いフィルムは、実施例23で得られたフィルムに比べて機械的安定性が劣った。

【0187】

<実施例25>

2mlの水に、100mgのB A L H C l、25mgのメチルセルロース1500(A p o t e k p r o d u k s j o n A S、オスロ、ノルウェー)、および3mgのクエン酸トリエチル(Merck Chemicals、Northern Europe)を溶解させて液体を調製した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、得られた均質で軟質なやや脆いフィルムは、実施例23で得られたフィルムに比べて機械的安定性が劣った。

【0188】

<実施例26>

2mlの水に、100mgのB A L H C lおよび25mgのメチルセルロース1500

10

20

30

40

50

0 (Apotekproduksjon AS、オスロ、ノルウェー)を溶解させて液体を調製した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、得られた均質で軟質なやや脆いフィルムは、実施例23で得られたフィルムに比べて機械的安定性が劣った。

【0189】

<実施例27>

2mlの水に、100mgのHAL HClおよび25mgのヒドロキシメチルプロピルセルロースを溶解させて液体を調製した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、得られた均質で軟質なやや脆いフィルムは、実施例23で得られたフィルムに比べて機械的安定性が劣った。

10

【0190】

<実施例28>

2mlの水に、100mgのBAL HClおよび25mgのヒドロキシメチルプロピルセルロースを溶解させて液体を調製した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、機械的に安定なケーキが得られた。

【0191】

<実施例29>

2mlの水に、100mgのBAL HCl、25mgのヒドロキシメチルプロピルセルロース、および3mgのクエン酸トリエチル(Merck Chemicals, Northern Europe)を溶解させて液体を調製した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、機械的に安定なケーキが得られた。

20

【0192】

下記の実験では、実施例23～29で使用した照射装置を前処理、すなわち、12N塩酸(水溶液)を装置の貯留部に充填し30分間維持して、水溶液に対するシリコーン材料の湿潤性を改善した。貯留部を空にし、水で数回洗浄した。シリコーン材料の視覚的变化を観察することはできなかった。

【0193】

<実施例30>

2mlの水に、100mgのHAL HClおよび10mgのメチルセルロース1500(Apotekproduksjon AS、オスロ、ノルウェー)を溶解させて液体を調製した。コーティングの前に、装置をドライアイス上に15分間保持した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、均質で軟らかさが中程度で機械的に安定したフィルムが得られた。

30

【0194】

<実施例31>

2mlの水に、100mgのBAL HClおよび10mgのメチルセルロース1500(Apotekproduksjon AS、オスロ、ノルウェー)を溶解させて液体を調製した。コーティングの前に、装置をドライアイス上に15分間保持した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、均質で軟らかさが中程度で機械的に安定したフィルムが得られた。

40

【0195】

<実施例32>

5mlの水に、100mgのHAL HClおよび12.5mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースを溶解させて液体を調製した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、ふかふかしたケーキが得られた。

【0196】

<実施例33>

50

2 m l の水に、100 mg の H A L H C 1 および 10 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースを溶解させて液体を調製した。コーティングの前に、装置をドライアイス上に 15 分間保持した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、均質で軟らかさが中程度で機械的に安定したフィルムが得られた。

【0197】

< 実施例 34 >

2 m l の水に、100 mg の B A L H C 1 および 10 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロースを溶解させて液体を調製した。コーティングの前に、装置をドライアイス上に 15 分間保持した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、均質で軟らかさが中程度で機械的に安定したフィルムが得られた。

10

【0198】

< 実施例 35 >

2 m l の水に、下記の化合物を溶解させて液体を調製した。

【0199】

35a : 20 mg の H A L H C 1 および 40 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース

35b : 20 mg の H A L H C 1 、40 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース
、および 5 mg の P E G 6 0 0

20

35c : 20 mg の H A L H C 1 、40 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース
、および 15 mg の P E G 6 0 0

35d : 20 mg の H A L H C 1 、40 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース
、および 60 mg の P E G 6 0 0

コーティングの前に、装置をドライアイス上に 15 分間保持した。刷毛を使用して照射装置の貯留部を上記の溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。

【0200】

凍結乾燥後、下記のものが得られた。

【0201】

35a : 軟らかさが中程度で、やや不均質なフィルム。機械的に安定。

30

【0202】

35b : 比較的硬質で均質なフィルム。機械的に安定。

【0203】

35c : 比較的硬質で均質なフィルム。機械的に安定。

【0204】

35d : 硬質で均質なフィルム。機械的に安定。

【0205】

< 実施例 36 >

2 m l の水に、下記の化合物を溶解させて液体を調製した。

【0206】

36a : 20 mg のメチル 5 - A L A 硝酸塩 (M A L 硝酸塩) 、40 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および 30 mg の P E G 6 0 0

40

36b : 20 mg の M A L 硝酸塩、40 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、
および 14 mg の P E G 2 0 0

コーティングの前に、装置をドライアイス上に 15 分間保持した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、下記のものが得られた。

【0207】

36a : 硬質で均質なフィルム。機械的に安定。

【0208】

50

3 6 b : 硬質で均質なフィルム。機械的に安定。

【 0 2 0 9 】

< 実施例 3 7 >

4 m l の水に、 1 0 0 m g の H A L H C 1 、 4 0 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および 3 0 m g の P E G 6 0 0 を溶解させて液体を調製した。コーティングの前に、装置をドライアイス上に 1 5 分間保持した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、均質で軟らかく機械的に安定したフィルムが得られた。

【 0 2 1 0 】

< 実施例 3 8 >

10

2 m l の水に、 1 0 0 m g の H A L H C 1 、 4 0 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および 3 0 m g の P E G 9 5 0 - 1 0 5 0 を溶解させて液体を調製した。コーティングの前に、装置をドライアイス上に 1 5 分間保持した。刷毛を使用して照射装置の貯留部をこの溶液でコーティングし、装置を凍結乾燥させた。凍結乾燥後、均質で硬く機械的に安定したフィルムが得られた。

【 0 2 1 1 】

< 実施例 3 9 >

本発明の特定の乾燥組成物の安定性を次のように評価した。丸底ガラスフラスコ中で乾燥組成物を調製した後、組成物を最長で 4 週間 3 7 でガラスフラスコ内に放置した。5 m l の水を乾燥組成物に加え、組成物を溶解させた。試料を 1 m l 回収し、 0 . 4 5 μ m シリンジフィルターを通してろ過した。 4 . 4 \times 2 5 0 m m Z O R B A X e x t e n d C 1 8 カラム (A g i l e n t) および溶離液としてメタノール / 水 (7 0 : 3 0 v / v) を使用して、ろ過した試料 2 5 μ l を H P L C (A g i l e n t 1 1 0 0 、ポンプ速度 1 m l / 分) で分析した。 U V 検出は 2 1 0 n m で行った。試料中の A L A エステルの % を測定するため、ピーク面積を標準物に対して計算した。次の乾燥組成物はいずれも、非常に良好な安定性を示した、すなわち、 A L A エステルが安定に維持された：実施例 2 0 および 2 1 は 2 5 および 2 7 日後、実施例 1 8 および 1 9 は 8 日後。

20

【 0 2 1 2 】

< 実施例 4 0 >

30

照射装置の貯留部が水と接触した際の特定の乾燥組成物からの A L A エステルの放出を、次のように評価した。照射装置の貯留部に 5 m l の水 (3 7) を充填し、装置を約 3 0 分間穏やかに振動させた。液体を装置から除去し、 0 . 4 5 μ m シリンジフィルターを通してろ過した。ろ過した液体を実施例 3 9 に記載のように分析した。 1 0 0 % の放出は、 A L A エステルの完全な放出に相当する。次の略語を使用した。 M C : メチルセルロース、 H P M C : ヒドロキシプロピルメチルセルロース、 T C : クエン酸トリエチル。

【 0 2 1 3 】

【表1】

実施例番号	ALAエステル 100mg	ポリマー 25mg	可塑剤 3mg	放出 [%]
23	HAL HC1 100mg	MC 25mg	TC 3mg	97
24	HAL HC1 100mg	MC 25mg	無し	72
25	BAL HC1 100mg	MC 25mg	TC 3mg	64
26	BAL HC1 100mg	MC 25mg	無し	72
27	HAL HC1 100mg	HPMC 25mg	無し	85
28	BAL HC1 100mg	HPMC 25mg	無し	56
29	BAL HC1 100mg	HPMC 25mg	TC 3mg	83
32	HAL HC1 100mg	HPMC 12.5mg	無し	70

【0214】

乾燥組成物はいずれも、水との接触の30分以内に、活性成分（ALAエステル）を十分な速度で放出した。

フロントページの続き

(72)発明者 グロセス、モルテン
ノルウェー、エヌ-0771 オスロー、アマゲルファイエン 2ディー

審査官 白川 敬寛

(56)参考文献 国際公開第2006/103678 (WO, A2)
特表2008-526418 (JP, A)
米国特許出願公開第2008/0065003 (US, A1)
独国特許出願公開第102006001736 (DE, A1)
国際公開第2009/074811 (WO, A2)
国際公開第2010/072419 (WO, A2)
国際公開第2010/078929 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 N 5 / 06
A 61 K 9 / 00 - 9 / 72
A 61 K 47 / 00 - 47 / 48