

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-504342

(P2004-504342A)

(43) 公表日 平成16年2月12日(2004.2.12)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/404	A 6 1 K 31/404	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/57	A 6 1 K 31/57	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 54 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-513448 (P2002-513448)	(71) 出願人	397006612
(86) (22) 出願日	平成13年7月20日 (2001. 7. 20)		ファルマシア・アンド・アップジョン・カ ンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成15年1月24日 (2003. 1. 24)		PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/023140		アメリカ合衆国49001ミシガン州カラ マズー、ヘンリエッタ・ストリート301 番
(87) 国際公開番号	W02002/007712		
(87) 国際公開日	平成14年1月31日 (2002. 1. 31)		
(31) 優先権主張番号	60/220, 376		
(32) 優先日	平成12年7月24日 (2000. 7. 24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 極めて水不溶性の脂肪親和性薬剤用の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム

(57) 【要約】

極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤を投与するための処方を開示する。より詳細には、極めて水不溶性の脂肪親和性化合物用の自己乳化性ドラッグデリバリーシステムを開示する。

。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤；ポリビニルピロリドン；脂肪酸；および界面活性剤の混合物を含む自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 2】

該ポリビニルピロリドンに対する該脂肪酸の重量比が約 2 : 1 ないし約 3 : 1 であって、該ポリビニルピロリドンに対する該界面活性剤の重量比が約 10 : 1 ないし約 1 : 1 である請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 3】

極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤が 2 以上の $\log P$ を有し、かつ極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤が水 1 mL 当り 100 μ g 未満の溶解性を有する請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。 10

【請求項 4】

ポリビニルピロリドンが約 2,500 ないし約 100,000 の分子量を有する請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 5】

ポリビニルピロリドンが約 2,500 ないし約 20,000 の分子量を有する請求項 4 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 6】

ポリビニルピロリドンの量が自己乳化性ドラッグデリバリーシステムの約 5 重量% ないし約 40 重量% である請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。 20

【請求項 7】

脂肪酸の量が自己乳化性ドラッグデリバリーシステムの約 5 重量% ないし約 35 重量% である請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 8】

脂肪酸の量が自己乳化性ドラッグデリバリーシステムの約 5 重量% ないし約 15 重量% である請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 9】

脂肪酸が約 6 ないし約 18 の炭素を含む脂肪酸である請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。 30

【請求項 10】

脂肪酸がヘキサン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ラウリン酸、リノール酸、オレイン酸、パルミチン酸、およびそれらの混合物よりなる群から選択される請求項 9 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 11】

界面活性剤がポリオキシ化ヒマシ油、脂肪酸のポリオキシ化グリセリド、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリコール化グリセリド、およびそれらの混合物よりなる群から選択される請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 12】

界面活性剤がポリオキシ 35 ヒマシ油およびポリソルベート 80 よりなる群から選択される請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。 40

【請求項 13】

界面活性剤の量が自己乳化性システムの約 20 重量% ないし約 70 重量% である請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 14】

界面活性剤の量が自己乳化性システムの約 30 重量% ないし約 50 重量% である請求項 13 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 15】

さらに、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロー 50

ル、およびそれらの混合物よりなる群から選択される抗酸化剤を含む請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 16】

さらに、医薬上許容し得る有機溶媒を含む請求項 1 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 17】

溶媒がエタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびそれらの混合物よりなる群から選択される請求項 14 記載の自己乳化性ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 18】

約 1 重量%ないし約 4 重量%の該有効剤；約 5 重量%ないし約 40 重量%の該ポリビニルピロリドン；約 5 重量%ないし約 35 重量%の該脂肪酸；および約 20 重量%ないし約 70 重量%の該界面活性剤を含む請求項 1 記載の処方。

【請求項 19】

有効剤がステロイド、抗癌剤、抗真菌剤、または抗感染剤である請求項 1 記載の処方。

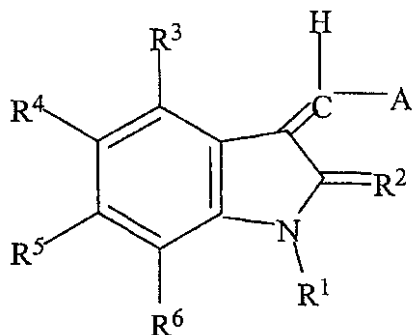
【請求項 20】

有効剤がプロゲステロン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、メトロキシプロゲステロンおよびパクリタキセルよりなる群から選択される請求項 1 記載の処方。

【請求項 21】

有効剤が式：

【化 1】



[式中

R^1 は H または アルキル；

R^2 は O または S；

R^3 、 R^4 、 R^5 または R^6 は各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アルカリル、アルカリルオキシ、ハロゲン、トリハロメチル、 $S(O)R$ 、 SO_2NRR' 、 SO_3R 、 SR 、 NO_2 、 NRR' 、 OH 、 CN 、 $C(O)R$ 、 $OC(O)R$ 、 $NHC(O)R$ 、 $(CH_2)_nCO_2R$ 、および $CONRR'$ よりなる群から選択され；

A はチオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、2-スルホニルフラン、4-アルキルフラン、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3,4-オキサトリアゾール、1,2,3,5-オキサトリアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,5-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3,4-チアトリアゾール、1,2,3,5-チアトリアゾール、およびテトラゾールよりなる群から選択される 5 員ヘテロアリール環であり、ここに該環は所望により 1 または 2 の位置でアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アルカリル、アルカリルオキシ、ハロゲン、トリハロメチル、 $S(O)R$ 、 SO_2NRR' 、 SO_3R 、 SR 、 NO_2 、 NRR' 、 OH 、 CN 、 $C(O)R$ 、 $OC(O)R$ 、 $NHC(O)R$ 、 $(CH_2)_nCO_2R$ または $CONRR'$ で置換されてい

10

20

30

40

50

てもよく；

n は 0 - 3 ； および

R および R ' は独立して H、アルキルまたはアリアルである]

で示される化合物またはその医薬上許容し得る塩、アナログもしくはプロドラッグである請求項 1 記載の処方。

【請求項 2 2】

有効剤が、式中、A が所望によりアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよび - C O R よりなる群から選択される置換基で置換されていてもよいピロールである式 (I) で示される化合物である請求項 2 1 記載の処方。

【請求項 2 3】

有効剤が 3 - [(2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン] - 2 - インドリノンまたはその塩、アナログもしくはプロドラッグである請求項 2 1 記載の処方。

10

【請求項 2 4】

有効剤が 3 - [(2 , 4 - ジメチル - 5 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロインドール - 3 - イリデンメチル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] プロピオン酸またはその塩、アナログもしくはプロドラッグである請求項 2 1 記載の処方。

【請求項 2 5】

処方がゼラチンカプセルに充填された請求項 1 記載の処方。

【請求項 2 6】

ゼラチンカプセルが硬質 - 殻 - ゼラチンカプセル、軟質 - 殻 - ゼラチンカプセル、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルである請求項 2 5 記載の処方。

20

【請求項 2 7】

経口、非経口、直腸または局所投与する請求項 1 記載の処方。

【請求項 2 8】

治療有効量の少なくとも 1 の極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤；ポリビニルピロリドン；脂肪酸；および界面活性剤の混合物を含む自己乳化性システムを治療および/または予防が必要な個人に投与する工程を含む、ステロイド、抗真菌剤、抗細菌剤または抗癌剤を含む治療計画 (t h e r a p e u t i c r e g i m e n) の必要な症状を治療および/または予防する方法。

【請求項 2 9】

該ポリビニルピロリドンに対する該脂肪酸の重量比が約 2 : 1 ないし約 1 : 3 であって、該ポリビニルピロリドンに対する該界面活性剤の重量比が約 1 0 : 1 ないし約 1 : 1 である請求項 2 8 記載の方法。

30

【請求項 3 0】

極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤が 2 以上の $\log P$ を有し、かつ、極めて水不溶性の脂肪親和性抗癌有効剤が水 1 m L 当り 1 0 0 μ g 未満の溶解性を有する請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 1】

極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤がパクリタキセルまたはインドリノン化合物よりなる群から選択される抗癌剤である請求項 2 8 記載の方法。

40

【請求項 3 2】

処方を少なくとも 1 のさらなる有効剤と組み合わせて投与する請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 3】

処方を、血管内皮増殖因子、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン H C 1、エビルピシン、タキソテレ、タキソール、カルボプラチン、ゲムシタピン、シスプラチン、オキサリプラチン、5 - アザシチジン、シグナル伝達阻害剤、細胞成長抑止化合物、およびそれらの混合物よりなる群から選択される有効剤と組み合わせて投与する請求項 3 2 記載の方法。

【請求項 3 4】

極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤がプロゲステロン、ケトコナゾール、イトラゾールお

50

よびメトキシプロゲステロンよりなる群から選択されるステロイド、抗真菌剤または抗細菌剤である請求項 28 記載の方法。

【請求項 35】

ステロイド、抗真菌剤、抗細菌剤および抗癌剤よりなる群から選択される有効剤を含む治療計画を必要とする症状用の薬剤を製造するための、極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤、ポリビニルピロリドン、脂肪酸および界面活性剤を含む組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本願は、その全体を出典明示して本明細書の一部とみなす 2000 年 7 月 24 日に出願した仮特許出願番号 60 / 220 , 376 号の利益を主張する。

10

【0002】

発明の分野

本発明は、極めて水不溶性の化合物用の処方に関する。より詳細には、本発明は、極めて水不溶性の脂肪親和性薬剤用の自己乳化性ドラッグデリバリーシステムに関する。

【0003】

関連技術の説明

医薬産業において、所望の製品を調製する重要な局面は難水溶性の薬剤または有効剤を適当に処方化する能力である。多くのインドリノン・アナログを包含する多くの薬剤は水に極めて不溶性であり、その結果、これらの薬剤の経口バイオアベイラビリティは不完全な吸収に起因して低い。例えば、水 1 mL 当たりわずかに 10 ng の溶解性しか有していないインドリノン化合物も存在する。かかる溶解性は、一般的に、効率的な経口吸収には低すぎると考えられている。

20

さらに、極めて水不溶性の薬剤の処方、例えばコソルベントベースの処方は、胃腸管をシミュレートした条件下で処方が水で希釈された場合に薬剤の迅速な沈澱を引起す。したがって、科学者らは、極めて水不溶性の化合物を溶解および可溶化するための処方を積極的に探索および開発している。

【0004】

極めて不溶性の有効剤を投与するための 1 の方法は、自己乳化性ドラッグデリバリーシステムである。自己乳化性ドラッグデリバリーシステムは、典型的には油性物および界面活性剤を含み、油性の性質を有し、水性環境と接触した場合にはエマルジョンを形成する単相の液体または半固体である。自己乳化性ドラッグデリバリーシステムは簡単に投与され、簡単に製造される。自己乳化性ドラッグデリバリーシステムは、水溶液に溶解することが困難である有効剤の改善された経口吸収の潜在性を提供する。

30

【0005】

極めて水不溶性の有効剤の例は、室温にて、水 1 mL 当たり 100 μ g 未満の水中の溶解性を有する化合物である。これらの極めて水不溶性の薬剤には、種々のタイプのステロイド、抗癌剤、抗真菌剤、および抗感染剤が含まれ得る。これらの極めて水不溶性の有効剤の臨床的活性の利点を得るために、これらの化合物を可溶化および投与の好適な成分を有する自己乳化性ドラッグデリバリーシステムを開発することは特に有益であろう。特に、裏付けられている抗癌活性が示されているインドリノン類の化合物の処方を調製することは有益であろう。

40

【0006】

有用な処方のための 1 の可能性のある成分は、親水性で混和性のポリマーであるポリビニルピロリドン (PVP) である。一般的に、ポリビニルピロリドンは、広範な種々の賦形剤と化学的に相溶性である。しかしながら、処方化技術において、ポリビニルピロリドンは典型的に錠剤またはペレット剤処方における結合剤として用いられている。主として、固体形態のポリビニルピロリドンが賦形剤の混合物に乾燥粉体として配合されて、錠剤コアまたはペレット剤が調製されている。

【0007】

例えば、文献においては、溶媒に溶解したポリビニルピロリドン・ポリマーを用いて有効

50

物質の放出速度を改善することが報告されている。例えば、1973年2月18日に公開された英国特許第1,425,407号を参照されたい。典型的には、溶媒を蒸発させてその乾燥形態の錠剤処方を得る。ポリビニルピロリドンのこの使用の例は、1998年7月7日に発行された米国特許第5,776,495号；2000年2月22日に発行された米国特許第6,027,747号；ならびに1997年2月13日に公開された国際公開番号WO 97/04749に記載されている。

【0008】

ポリビニルピロリドンのあまり一般的でない使用には、局所または経口投与される乳剤を含む懸濁剤または液剤の懸濁、安定化または増粘が含まれる。かかる使用の例は、1987年3月18日に公開された欧州特許公開番号214501 A2に記載されている。懸濁化剤または安定化剤として用いた場合、組成物中のポリビニルピロリドンは組成物の重量によって決定して少量で存在する。典型的に、懸濁剤または乳剤中のポリビニルピロリドンの量は処方の約1重量%ないし約5重量%の範囲である。Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第2版, American Pharmaceutical Association, 1994, 392-399を参照されたい。

10

【0009】

ポリビニルピロリドンはコーティング組成物にも配合することができる。典型的に、コーティング組成物の文章においては、ポリビニルピロリドンは粘結剤として用いられている。例えば、1997年12月18日に公開された国際公開番号WO 97/47285を

20

【0010】

現在までのところ、経口投与する乳化性ドラッグデリバリーシステムにおける、特に極めて水不溶性の薬剤の溶解を助けるためのポリビニルピロリドンの使用に関して報告している文献は存在しない。

【0011】

さらに、5重量%を超える濃度でポリビニルピロリドンをを用いることについても限られた集合の文献しか報告していない。有益な処方は、個人に対して臨床的に投与する十分量の極めて水不溶性の有効剤を可溶化し、胃腸管中をシュミレートした条件下での薬剤の沈澱を防ぐであろう。

30

【0012】

発明の概要

本発明は、極めて水不溶性の有効剤の処方を提供する。極めて水不溶性の有効剤は、典型的に室温にて100 µg/mL未満の水中の溶解性を有する。該有効剤は好適な医薬ビヒクルに配合する。該ビヒクルは、ポリビニルピロリドン・ポリマー、脂肪酸および界面活性剤を含む。水性環境に分散させた場合、該処方は自発的にエマルジョンを形成し、その中では有効剤は乳化した油相に分配され、可溶化したままとどまっている。自己乳化性処方により、有効剤を投与するために有用な投与形態が提供されて、従来の投与形態を超える高いバイオアベイラビリティが提供される。

【0013】

自己乳化性処方、抗癌活性を有する有効剤のごとき極めて水不溶性の有効剤を投与するのに有用である。該処方は、脂肪親和性化合物、例えばインドリノン誘導体ならびに水に極めて不溶性である他の化合物を投与するのに特に有益である。

40

【0014】

本発明の前記および他の態様、利点、および新規な特徴は、以下の発明の詳細な説明から明らかになるであろう。

【0015】

発明の詳細な説明

かくして、1の態様において、本発明はビヒクル中の極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤の処方に関し、ここに該ビヒクルはポリビニルピロリドン、脂肪酸および界面活性剤を含

50

む。

【0016】

該処方は、水性環境に分散した場合にエマルジョンを自発的に形成する。極めて水不溶性の有効剤は、典型的に水1mL当り100μg未満の溶解性を有する。

【0017】

もう1の態様において、本発明は、極めて水不溶性の有効剤を含有する自己乳化性システムを調製する方法に関する。該方法には、有効剤をポリビニルピロリドンに直接可溶化させることによってか、典型的には最初にポリビニルピロリドンを有機溶媒に溶解することによってか、または有効剤を脂肪酸および界面活性剤の溶液に溶解し、ついでこれを有機溶媒に溶解したポリビニルピロリドンの溶液と合することによってかのいずれかで極めて水不溶性の有効剤とポリビニルピロリドンとを合することが含まれる。

10

【0018】

もう1の態様において、処方は、ポリビニルピロリドン、脂肪酸および界面活性剤を含むビヒクル中に極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤を含む組成物を投与することによって、ステロイド、抗真菌剤、抗細菌剤または抗癌剤で治療することを必要とする患者を治療するための方法において使用し得る。詳細には、当該方法は、癌治療に使用し得、処方中のインドリノン化合物のごとき抗癌有効剤を単独またはさらなる薬物もしくは処方と組み合わせて投与する工程が含まれる。

【0019】

ステロイド、抗真菌剤、抗細菌剤または抗癌剤治療のごとき臨床治療用の薬物を製造するための、ポリビニルピロリドン、脂肪酸および界面活性剤を含むビヒクル中に極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤を含む処方の使用も、本願では意図される。

20

【0020】

本発明は、医薬上許容し得るビヒクル中に極めて水不溶性の有効剤を含有する処方を提供する。該ビヒクルには、(a)ポリビニルピロリドン、(b)脂肪酸および(c)界面活性剤が含まれる。該ビヒクルは、極めて水不溶性の薬剤を液体または半固体媒体に可溶化して高濃度を達成する。この処方の改善された溶解および分散特性は、薬剤の改善されたバイオアベイラビリティを与える。

【0021】

本発明の特別な利点には、処方が高濃度の極めて水不溶性の有効剤を提供することが含まれる。さらに、本発明の自己乳化性処方は、シミュレートした胃液(pH2、0.01N HCl)に処方を希釈した際の有効剤の沈澱を減少するかまたは排除する。自己乳化性系はゼラチンカプセルに簡単にカプセル化し得、ヒトまたは哺乳動物に経口投与し得る。

30

【0022】

ポリビニルピロリドンを自己乳化性の疎水性処方に配合することにより、処方中の高濃度の極めて水不溶性の有効剤が達成される。この理由により、該処方は、インドリノン化合物、例えば3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノンおよび3-[2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル]プロピオン酸のごとき極めて水不溶性の有効剤に特に好適である。より詳細には、該処方は、処方中で約30mg/gの有効剤の濃度を達成する有効剤3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリンに有用である。水と接触した場合、本発明は37にて迅速に薬剤を放出するための優れた分散を促進するマイクロエマルジョンを生成し、高い経口バイオアベイラビリティを提供する。

40

【0023】

ポリビニルピロリドンは、直鎖の1-ビニル-2-ピロリジノン基から形成される合成ポリマーである。自己乳化性の疎水性処方に有用な賦形剤としてのポリビニルピロリドンの使用は以前に全く記載されていない。ポリマーの重合度は種々の重量のポリマーを提供し、それによってポリビニルピロリドンの特徴付けし得る。本発明に有用なポリビニルピロリドンは、約2,500ないし約100,000の分子量を有し得る。

50

【0024】

ポリビニルピロリドン・ポリマーの増大する分子量は、K値として表される増加する粘度に相関する。ポリビニルピロリドン・ポリマーはBASF社(Parsippany, New Jersey, U.S.A.)から商品名KOLLIDONTMで市販されており、一般的には12、15、17、25、30、60および90のK値で入手し得る。好ましいポリマーは約2,500ないし約20,000の分子量を有し、これはK12およびK25のごとき低いK値に対応する。十分量のポリビニルピロリドンを用いて、所望量の有効剤を溶解する。本発明の完全な利点を達成するために、有効剤をポリビニルピロリドンを含むビヒクルに溶解する。

【0025】

本発明は、一般的に錠剤またはペレット剤のごとき固体処方を調製するために使用するポリビニルピロリドンが極めて水不溶性の脂肪親和性の有効剤を溶解し得るというユニークな利点を有する。

10

【0026】

処方中のポリビニルピロリドンの好ましい量は、全処方の約5重量%ないし約40重量%である。処方中のポリビニルピロリドンのより好ましい量は約10重量%ないし約30重量%であり、なおより好ましくは約10重量%ないし約25重量%である。

【0027】

ポリビニルピロリドンは、医薬上許容し得る溶媒に溶解して有効剤の溶解性を改善し得る。好適な溶媒は典型的には医薬上許容し得る溶媒、例えばアルコール性溶媒である。好適な溶媒には、限定されるものではないが、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、およびそれらの混合物が含まれる。好ましい溶媒はエタノールである。

20

【0028】

溶媒中のポリビニルピロリドンの溶解は一般的に均一であって、所望量の薬剤を溶解するのに十分である。溶媒に溶解するポリビニルピロリドンの量は、一般的に、溶媒1部当たり約0.5ないし約3部の範囲内である。溶媒の量は、好ましくは、処方の全量に基づいて約5重量%ないし約30重量%の範囲である。

【0029】

脂肪酸は、処方の成分間の相分離を防ぐかまたは排除する。相分離は、処方の水含量が約3%を超える場合に発生し得る。脂肪酸は、1またはそれを超えるカルボン酸基で置換され、所望により1またはそれを超えるヒドロキシル基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖の炭化水素を含む。好ましくは約6ないし約22の炭素原子を含有する飽和または不飽和の脂肪酸が本発明に好適である。

30

【0030】

好ましい脂肪酸は、約6ないし約18の炭素を含む直鎖の実質的に非分岐の脂肪酸である。好適な脂肪酸の例には、限定されるものではないが、ヘキサン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ラウリン酸、リノール酸、オレイン酸、パルミチン酸など、またはそれらの混合物が含まれる。

【0031】

脂肪酸の添加により、溶解性が改善され、30mg/g有効剤の濃度の処方の首尾よいカプセル化、典型的には軟質ゼラチンカプセル(SGC)、硬質ゼラチンカプセル(HGC)またはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)カプセルへのカプセル化が許容される。3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノンについては、脂肪酸の添加により、全処方の重量当り約5%ないし約7%の水が存在する場合でさえ、相分離または薬剤沈澱を引起こすことなく安定な処方の調製が許容される。

40

【0032】

脂肪酸の量は、好ましくは処方の約5重量%ないし約35重量%を含む。処方には、より好ましくは、約5重量%ないし約25重量%の脂肪酸が含まれる。脂肪酸のなおより好ましい量は、約5重量%ないし約15重量%である。

50

【0033】

界面活性剤は、処方を水性環境に分散することによってエマルジョン液滴を生成するいずれの好適な物質ともし得る。本明細書中で用いる“エマルジョン液滴”なる語は、水性環境に微視的に分散した液滴をいい、一般的に50 μm以下の液滴サイズを有する。各液滴は油状物質コアを取囲む界面活性剤層を含む。

【0034】

種々の医薬上許容し得る界面活性剤が本発明における使用に好適である。一般的に、本発明に好適な界面活性剤は非イオン性界面活性剤、例えば、ポリオキシ化ヒマシ油、脂肪酸のポリオキシ化グリセリド、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリコール化グリセリドなど、またはそれらの混合物である。本発明に有用な界面活性剤の例には、数ある中で、すべて市販されている、商品名CREMOPHORTM RH40 (BASF Corporation, Parsippany, NJ, U.S.A.)で販売されているポリオキシル40水添ヒマシ油；商品名CREMOPHORTM ELまたはCREMOPHORTM EL-P (両方ともBASF Corporationから市販されている)で販売されているポリオキシル35ヒマシ油；商品名SOLUTOLTM HS-15、TAGATTM TO (Goldschmidt Chemical Corp., Hopewell, Virginia, U.S.A.)およびPEGLICOLTM 6-オレートで販売されているポリオキシ化グリセリン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ステアリン酸ポリオキシエチレン；飽和ポリグリコール化グリセリド；またはポロキサマーが含まれる。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは、ポリソルベート、例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60およびポリソルベート80が含まれ得る。ステアリン酸ポリオキシエチレンには、ステアリン酸ポリオキシル6、ステアリン酸ポリオキシル8、ステアリン酸ポリオキシル12およびステアリン酸ポリオキシル20が含まれ得る。飽和ポリグリコール化グリセリドは、例えば、GELUCIRETM 44/14またはGELUCIRETM 50/13 (Gattefosse, Westwood, New Jersey, U.S.A.)である。本明細書中で用いるポロキサマーには、ポロキサマー124およびポロキサマー188が含まれる。各界面活性剤は別々に、または他の好適な界面活性剤と組み合わせて使用し得る。

【0035】

界面活性剤は、一般的に、全組成物の約20重量%ないし約70重量%含まれる。より好ましくは、処方は、約30重量%ないし約50重量%の界面活性剤を含む。

【0036】

組成物への抗酸化剤を添加することにより、製品に対して長期の貯蔵期間の有益な利点が提供される。処方と相溶性のいずれの抗酸化剤も使用し得る。好ましい抗酸化剤は、処方中の有効剤の酸化を阻止して安定な有効組成物を提供する。好ましい抗酸化剤には、例えば、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロールなど、またはそれらの混合物が含まれる。抗酸化剤は処方中の過剰なイオンを酸化するために好適な量で配合する。好ましい処方において、抗酸化剤は全処方の約1重量%未満含まれ、より好ましくは全処方の約0.05重量%ないし約0.5重量%含まれる。

【0037】

望ましい場合には、処方は、さらに、慣用的な医薬添加剤を含み得る。医薬添加剤の例には、限定されるものではないが、コーサーファクタント (例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)、着色剤、賦香剤、保存剤、安定化剤、および/または濃化剤が含まれる。

【0038】

処方、液体または半固体の形態を有し得、望ましい場合には、ゼラチンカプセルに充填し得る。投与した後に、該カプセルは破裂し、処方を放出する。処方が水性環境、例えば胃腸管の水性環境に接触した場合、処方は自発的にエマルジョンを形成する。本発明の1の利点は、低い水溶解性しか有していない有効剤を可溶化し得、かつ有利な治療処方に処

10

20

30

40

50

方化し得ることである。

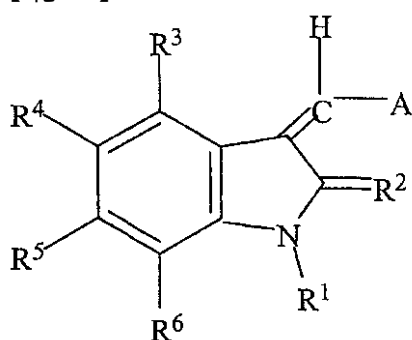
【0039】

本発明のこの利益は、水1mL当り100 μ g未満の低い溶解性を有する極めて水不溶性の有効剤を用いて最良に達成される。2以上のlog Pを有する極めて水不溶性の有効剤は脂肪親和性化合物と考えられ、これらは本発明に特に好適である。“log P”なる語は、2の非混和性の相、この場合においてはn-オクタノールおよび水、の間の薬剤の分配係数の対数をいう。本発明に好適な有効剤の例には、限定されるものではないが、ステロイド、抗癌、抗真菌および抗感染活性を有する有効剤が含まれる。本発明に好適な化合物の非限定的な例は極めて水不溶性の有効剤、例えば、プロゲステロン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、メトロキシプロゲステロンおよびパクリタキセルである。本発明に好適な他の化合物は、極めて水不溶性のインドリノンである。本発明の処方により好ましい化合物は、出典明示して本明細書の一部とみなす、1998年8月11日に発行された米国特許第5,792,783号に開示されており、それには、式：

10

【0040】

【化2】



20

【0041】

[式中

R¹ はHまたはアルキル；

R² はOまたはS；

R³、R⁴、R⁵ または R⁶ は各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アルカリル、アルカリルオキシ、ハロゲン、トリハロメチル、S(O)R、SO₂NRR'、SO₃R、SR、NO₂、NRR'、OH、CN、C(O)R、OC(O)R、NHC(O)R、(CH₂)_nCO₂R、およびCONRR'よりなる群から選択され；

30

Aはチオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、2-スルホニルフラン、4-アルキルフラン、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3,4-オキサトリアゾール、1,2,3,5-オキサトリアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,5-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3,4-チアトリアゾール、1,2,3,5-チアトリアゾールおよびテトラゾールよりなる群から選択される5員ヘテロアリール環であり、ここに該環は所望により1または2の位置でアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アルカリル、アルカリルオキシ、ハロゲン、トリハロメチル、S(O)R、SO₂NRR'、SO₃R、SR、NO₂、NRR'、OH、CN、C(O)R、OC(O)R、NHC(O)R、(CH₂)_nCO₂RまたはCONRR'で置換されていてもよく；

40

nは0-3；および

RおよびR'は独立してH、アルキルまたはアリールである]

で示される3-ヘテロアリール-2-インドリノン化合物またはその医薬上許容し得る塩、アナログまたはプロドラッグが記載されている。

50

【0042】

本明細書中で用いる“医薬上許容し得る塩”なる語は、遊離塩基の生物学的効力および特性を保持している塩をいい、それは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などのごとき無機酸と反応させることによって得る。

【0043】

本明細書中で用いる“アナログ”なる語は、異なる原子を有するが、親化合物と同一の基本構造を有する化合物をいう。

【0044】

本明細書中で用いる“プロドラッグ”なる語は、イン・ビボ (i n v i v o) で親化合物に変換される有効剤の誘導体をいう。ある種の状況においては親薬剤よりも簡単に投与し得るため、プロドラッグが有用な場合もある。例えば、プロドラッグは経口投与によって生物学的に利用可能となるが、親薬剤はそうならない場合がある。プロドラッグは親薬剤を上回る医薬組成物中の改善された溶解性をも有する場合がある。限定されるものではないが、プロドラッグの一例は、エステルとして投与する前記定義の化合物であろう。

10

【0045】

“アルキル”なる語は、直鎖、分岐鎖または環状の飽和脂肪族炭化水素をいう。好ましくは、アルキル基は1ないし12の炭素を有する。より好ましくは、アルキル基は、1ないし7の炭素、より好ましくは1ないし4の炭素を有する低級アルキルである。典型的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが含まれる。アルキル基は、所望により、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、O、S、NO₂、ハロゲン、アミノおよびSHよりなる群から選択される1またはそれを超える置換基で置換されていてもよい。

20

【0046】

本明細書中で用いる“アルコキシ”なる語は、“-O-アルキル”基をいう。

本明細書中で用いる“アリール”なる語は、共役電子系を有する少なくとも1の環を有する芳香族基をいい、炭素環式、複素環式アリールおよびビアリール基が含まれる。アリール基は、所望により、ハロゲン、トリハロメチル、ヒドロキシル、SH、OH、NO₂、チオエーテル、シアノ(CN)、アルコキシ、アルキルおよびアミノよりなる群から選択される1またはそれを超える置換基で置換されていてもよい。

30

【0047】

本明細書中で用いる“アリーロキシ”なる語は、“-O-アリール”基をいう。

本明細書中で用いる“アルカリル”なる語は、アリール基に共有結合したアルキルをいう。好ましくは、該アルキルは低級アルキルである。

本明細書中で用いる“アルキルアリーロキシ”なる語は、“-O-アルキルアリール”基をいう。

【0048】

本明細書中で用いる“炭素環式アリール”なる語は、環原子が炭素であるアリール基をいう。

本明細書中で用いる“ハロゲン”なる語は、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素原子をいう。

40

本明細書中で用いる“複素環式アリール”なる語は、環原子として1ないし3のヘテロ原子を有し、環原子の残りは炭素であるアリール基をいう。ヘテロ原子には、酸素、硫黄および窒素が含まれる。したがって、複素環式アリール基には、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N-低級アルキルピロロ、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリルなどが含まれる。

【0049】

本明細書中で用いる“アミノ”なる語は、-N(R^a)R^b基(ここにR^aおよびR^bは独立して水素、アルキル、アリールおよびアルキルアリールよりなる群から選択される)をいう。

50

【0050】

処方により好ましい化合物は、式(I) [式中、置換基Aは、所望により、アルキル、アルコキシ、ハロゲンおよび-CORよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよいピロール基であり、ここにRは前記定義に同じ]で示されるものである。処方になお好ましい化合物は、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン、3-[2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル]プロピオン酸、ならびにそれらのアナログ、プロドラッグおよび塩である。有効剤の好ましい量は、処方の約1重量%ないし約4重量%である。

【0051】

処方は、極めて水不溶性の有効剤の経口投与を許容して、十分に高い経口バイオアベイラビリティを達成し、疾患、症状または疾患の病徴を治療する。改善された処方は、極めて水不溶性の化合物を、医薬上許容し得る有機溶媒、好ましくはエタノールに溶解したポリビニルピロリドンの溶液中に可溶化することによって達成する。得られたポリビニルピロリドン溶液は、脂肪酸および界面活性剤を含む混合物に配合する。

【0052】

脂肪酸および界面活性剤は、水性環境と接触した際にエマルジョンを自発的に形成する自己乳化性処方を提供する有用な賦形剤である。一般的に、慣用的な用法は、ポリビニルピロリドンは固形、錠剤またはペレット剤処方の成分であると指示している。本発明は、自己乳化性処方にポリビニルピロリドンの利点を取込むことによって有益な処方を提供する。

【0053】

本発明の処方においては、極めて水不溶性の脂肪親和性有効剤、例えば3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノンの溶解性を、ポリビニルピロリドンを含まないビヒクルに溶解した薬剤の約15mg/gから本発明のビヒクルにおける30mg/gを超えるものまで増加させて、臨床治療に十分な高いバイオアベイラビリティを提供し得る。可溶化させることは特に困難であるが、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノンは有望な抗癌活性が示されている。典型的な水性処方においては、化合物の溶解性は室温にてほぼ10ng/mLに限られる。本発明の利点は、極めて水不溶性の化合物についてより高い薬剤濃度、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノンについては~30mg/mLの処方を調製することである。

【0054】

該処方は、有効剤、ポリビニルピロリドン、脂肪酸、界面活性剤、およびアルコール性溶媒を合して均一な処方を得ることによって達成し得る。例えば、該処方は、有効剤を脂肪酸および界面活性剤の予め混合した溶液に溶解し、ついでそれから得た溶液をアルコール性溶媒に溶解したポリビニルピロリドンの予め混合した溶液とブレンドすることによって調製する。ついで、該処方を均一になるまで攪拌する。もう1の例において、有効剤をポリビニルピロリドンに溶解し、均一になるまで脂肪酸および界面活性剤の予め混合した溶液と攪拌し得る。

【0055】

該処方は、HPMCカプセルまたは硬質-および軟質-殻のゼラチンカプセルを含むゼラチンカプセルに充填し得る。典型的に、該ゼラチンカプセルは、所望の量の可塑剤および他の任意の賦形剤とともにゼラチンを含む。他の賦形剤の例には、限定されるものではないが、色素、着色剤、保存剤などが含まれる。

【0056】

好ましくは、該処方、1部ないし約3部のポリビニルピロリドン当り約1重量部ないし約2重量部の脂肪酸を含む。該処方におけるポリビニルピロリドンに対する界面活性剤の量は、PVP 1部当り約1重量部ないし約10重量部の範囲内である。好ましくは、約0.5ないし約3重量部のポリビニルピロリドンを1重量部のエタノールに溶解する。処

10

20

30

40

50

方におけるポリビニルピロリドンの量は、所望の有効剤を溶解させるのに十分である。脂肪酸およびポリビニルピロリドンが約 2 : 1 ないし約 1 : 3 (脂肪酸 : ポリビニルピロリドン) の重量比で存在し、かつ、界面活性剤およびポリビニルピロリドンが約 10 : 1 ないし約 1 : 1 (界面活性剤 : ポリビニルピロリドン) の重量比で存在する好ましい処方は、十分量の水性媒体と混合した場合に油性液滴中の有効剤のエマルジョンを形成する、油性液状物を提供する。

【0057】

ゼラチンカプセルは、典型的に経口投与し得る。処方は、経口、非経口、直腸または局所適用の液状または半固体溶液の形態で存在することもできる。好ましい投与形態は、軟質 - 殻 - ゼラチンカプセルまたは硬質ゼラチンカプセル中に含まれる液体である。該処方を投与する日投与量および治療計画 (therapeutic regimen) は、医療症状を治療および予防する当業者によって決定し得る。癌の治療に関する本発明の使用に関する案内を提供するために、処方は、治療すべき表面面積 1 平方メートル当たり約 0 . 01 ないし約 200 mg の有効剤の量で投与し得る。しかしながら、かかる量は本明細書中の記載によって全体的に限定されるものではない。いずれの有用な有効剤の量も処方に配合し得る。

10

【0058】

処方が抗癌有効剤を配合している場合、該処方を患者の癌を治療および/または予防する方法に使用し得る。癌を治療および予防する処方および方法における使用に好ましい抗癌剤はインドリノン化合物、好ましくは 3 - [(2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン] - 2 - インドリノン] - 2 - インドリノンまたは 3 - [2 , 4 - ジメチル - 5 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロインドール - 3 - イリデンメチル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] プロピオン酸である。当該有効剤は単独で使用しても、またはさらなる有効剤とともに同時投与し得る。

20

【0059】

本発明の処方を用いる同時投与に好適な有効剤の例には、限定されるものではないが、血管内皮増殖因子 (VEGF)、5 - フルオロウラシル (5 - FU)、ロイコボリン、CAMPTOSARTM (イリノテカン HCl)、エピルピシン、タキソテレ、タキソール、カルボプラチン、ゲムシタピン、シスプラチン、オキサリプラチン、5 - アザシチジン、および HERCEPTINTM (トラスツズマブ) および IRESSATM (上皮成長因子受容体チロシンキナーゼのインヒビター (EGFR - TK)) のごとき他のシグナル伝達阻害剤、ならびに他の細胞成長抑止剤、例えばマトリクスメタロプロテイナーゼ・インヒビター (MMPi)、avB3 インヒビター、FIT などが含まれる。さらに、好適な特性、例えば同様の溶解性を有するさらなる有効剤、特に抗癌有効剤を本発明のビヒクルに配合し得る。

30

【0060】

本発明は、本発明の説明を提供することを意味するものであって、如何なる場合においても本発明を限定するものではない以下の実施例の文章でより良好に理解し得る。さらに説明しなくても、当業者であれば前記の説明を用いて本発明をその最大範囲で実施し得ると考えられる。

40

【0061】

実施例 1

経口バイオアベイラビリティーの測定

下記に示す処方 A - F は表 1 に記載し、それは試験した各処方の組成を要約している。

【0062】

【表 1】

表1：試験処方ofビヒクル組成

ビヒクル組成 ¹	量 (mg/g)					
	A	B	C	D	E	F
100% エタノール	66	60	80	80	60	--
PEG-600	--	--	--	--	--	100
PVP (PK 12)	134	120	160	240	180	--
CREMOPHOR™ EL	300	475	100	--	160	100
CREMOPHOR™ RH40	400	--	--	460	--	--
GELUCIRE™ 44/14	--	--	500	--	470	700
GDO/GMO (8:2)	100	--	--	--	--	100
オレイン酸	--	--	150	--	120	--
オクタン酸	--	200	--	--	--	--
CAPMUL™ MCM	--	145	--	216	--	--
MIGLYOL™ 812	--	--	--	--	--	100
トコフェロール	--	--	--	22	55	--
パルミチン酸 アスコルビル	--	--	--	22	55	--

10

20

40

50

【0063】

¹ ここに使用する略語および商品名は以下のことを示す：

PEG-600とは平均600モルのエチレンオキサイドを有するポリエチレングリコールをいう；PVP(PK12)とは12のK値を有するポリビニルピロリドンをいう；GDOおよびGMOとは各々ジオレイン酸グリセリンおよびモノオレイン酸グリセリンをいう。CAPMUL™ MCM (Abitech, Columbus, Ohio, U.S.A.)はカプリル酸およびカプリン酸のモノグリセリドの混合物に対する商品名であり、MIGLYOL™ 812 (Huls America, Piscataway, New Jersey, U.S.A.)はカプリル酸、カプリン酸およびステアリン酸とグリセリンの混合トリエステルである。重量%は組成物の全重量に基づく。

30

【0064】

前記の処方を調製するために、30mgの3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン前記の重量による量でエタノール、ポリエチレングリコールまたはそれらの混合物に溶解した。溶解した有効剤を処方の残りの成分と合して、各々、処方A-Fを得た。

40

【0065】

比較例用の3のさらなる処方を調製した：処方Eのビヒクル中の微小化有効剤(150mg/g)；GELUCIRE™ 44/14およびレシチンの混合物に懸濁した微小化有効剤(150mg/g)；およびラクトース中の有効剤の10重量%溶液。

【0066】

試験ラットの血中の薬剤濃度を、薬剤を静脈内(i.v.)または経口経路を介して投与した後の時間に対してプロットした。そのAUC(血漿濃度-時間曲線下面積)を記録し、台形法則を用いて積分して下記の表2に示す絶対バイオアベイラビリティを算出した。

【0067】

(AUC) 経口/投与量経口

$$\text{絶対バイオアベイラビリティ (\%)} = \frac{\text{(AUC) 経口/投与量経口}}{\text{(AUC) iv/投与量iv}}$$

【0068】

雄性ビーグル犬をイン・ビボ (in vivo) 経口バイオアベイラビリティ実験に選択した。11.5 kg - 17.5 kg の重量範囲の各イヌを投薬前に一晩絶食させた。

【0069】

各処方量を 10 mg/kg 用量でイヌの群 (n = 4) に経口投与した。処方高濃度の有効剤、3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - 2 - インドリノン (~ 30 mg/g) をゼラチンカプセル剤にカプセル化し、投与した。2 mL の一連の血液試料は、投薬 20 および 40 分および 1、2、4、6、8、12 および 24 時間後に頸静脈から得た。

10

【0070】

これらの血液試料は、化合物に特異的な HPLC アッセイを用いて分析した。化合物の血液濃度を時間に対してプロットし、AUC を得て絶対バイオアベイラビリティを算出した。その結果を表 2 に下記に報告する。表 2 中の記号 A - F は、表 1 に前記した処方を示す。

【0071】

【表 2】

表 2 : 種々の投与量形態に関する薬物動力学的比較

20

処方	用量 (mg/kg)	AUC (nM.hr)	絶対経口 バイオアベイラビリティ (%)
A (30 mg/g)	10	1904±2134	10±12
B (30 mg/g)	10	2549±2169	13±13
C (30 mg/g)	10	2723±1714	15±12
D (30 mg/g)	10	2311±2011	12±10
F (30 mg/g)	10	1243±1921	6±8
ビビクル中の 微小化バル剤	10	228±340	1±1
GELUCIRE™ および レチン中の微小化バル 剤懸濁液	10	47±64	0.2±0.3
ラクトス中の 10%バル剤	50	0	0

30

40

【0072】

表 1 および 2 に示すごとく、ポリビニルピロリドンを含む自己乳化性ドラッグデリバリーシステムは、10%ないし15%の3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - 2 - インドリノンの経口バイオアベイラビリティ達成した。それに対して、錠剤および油状懸濁液処方では、0%ないし1%の3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - 2 - インドリノンの経口バイオアベイラビリティしか達成しなかった。

50

【0073】

実施例 2

極めて水不溶性の薬剤用の自己乳化性ドラッグデリバリーシステムを調製するための一般的方法

以下の工程に従って、処方を使用するためのポリビニルピロリドンおよびエタノールの混合物を調製した：

- 1) 攪拌子を含むガラス製フラスコにポリビニルピロリドンを秤量し、ついで手で混合しつつ必要量のエタノール (E t O H) をフラスコに添加する。
- 2) そのフラスコに蓋をし、60 の水浴中で当該フラスコを加熱する。フラスコ中の P V P / E t O H 溶液を混合物が均一になるまで攪拌する。
- 3) フラスコを室温まで冷却する。

10

【0074】

自己乳化性処方以下の工程に従って調製した：

- 4) 攪拌子を含むフラスコに下記に掲載する賦形剤を下記の順序で秤量する：パルミチン酸アスコルビル；トロフェロール；オレイン酸；C A P M U L ^{T M} M C M；C R E M O P H O R ^{T M} R H 4 0；

ついでフラスコに蓋をする。

- 5) フラスコを 65 - 70 の水浴中で加熱する。混合物が均一になるまでフラスコ中の溶液を攪拌する。

20

- 6) 有効剤の量を添加し、フラスコに蓋をする。

混合物が均一になるまで前記工程 5 を繰返す。

- 7) P V P / E t O H の予め調製した混合物を添加し、フラスコに蓋をする。工程 5 を繰返す。

【0075】

下記の処方 G - J は、前記の方法に従って 3 - [(2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン] - 2 - インドリノン有効剤を用いて調製した。

【0076】

【表 3】

表3：3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)フェニル]-2-インドリンを
含有するビヒクル組成の例

ビヒクル組成	成分の量 (mg/g)			
	G	H	I	J
有効剤	30 mg/g	30 mg/g	30 mg/g	30 mg/g
PVP (PK 12)	210	150	205	205
100% エタノール	70	50	65	65
CREMOPHOR™ EL	--	--	110	130
CREMOPHOR™ RH40	460	460	--	--
GELUCIRE™ 44/14	--	--	480	460
CAPMUL™ MCM	--	200	--	--
GDO/GMO (8:2)	--	--	--	100
オレイン酸	120	--	100	--
オクタン酸	--	100	--	--
トコフェロール	5	5	5	5
パルミチン酸 アスコルビル	5	5	5	5

10

20

【0077】

本発明は、本発明の単一の態様を説明することを意図する例示した具体例によって範囲を限定されるものではない。本明細書中に記載した事項に加えて本発明の種々の変形が、前記の説明から当業者に明らかとなるであろう。かかる改善点も添付する請求の範囲の範囲に入ることが意図される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/07712 A2

(51) International Patent Classification*: A61K 9/48, 9/107

(21) International Application Number: PCT/US01/23140

(22) International Filing Date: 20 July 2001 (20.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/220,376 24 July 2000 (24.07.2000) US(71) Applicants: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
[US/US]: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49007
(US). SUGEN, INC. [US/US]: 230 East Grand Avenue,
South San Francisco, CA 94080 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report(72) Inventors: GAO, Ping: 7191 Crown Pointe Circle,
Portage, MI 49024 (US). MOROZOWICH, Walter:
5330 Chichadee, Kalamazoo, MI 49002 (US). SHENOY,
Narmada: 1786 Karamoos Court, Sunnyvale, CA 94087
(US).(74) Agent: ZELLER, James P.; Marshal, Gerstein & Borun,
6300 Sears Tower, 233 South Wacker, Chicago, IL 60606
(US).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/07712 A2

(54) Title: SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR EXTREMELY WATER-INSOLUBLE, LIPOPHILIC
DRUGS(57) Abstract: A formulation for administering an extremely water-insoluble active agent is disclosed. More particularly, a self-
emulsifying drug delivery system for extremely water-insoluble, lipophilic compounds is disclosed.

WO 02/07712

PCT/US01/23140

SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR
EXTREMELY WATER-INSOLUBLE, LIPOPHILIC DRUGS

BACKGROUND OF THE INVENTION

This application claims the benefit of U.S. Provisional Patent Application No. 60/220,376, filed on July 24, 2000, the entire disclosure of which is herein incorporated by reference.

Field of the Invention

The invention relates to a formulation for extremely water-insoluble compounds. More particularly, the invention relates to a self-emulsifying drug delivery system for extremely water-insoluble, lipophilic drugs.

Description of Related Technology

In the pharmaceutical industry, a critical aspect of preparing a desirable product is the ability to properly formulate a poorly water-soluble drug, or active agent. Many drugs, including many indolinone analogs, are extremely insoluble in water and, as a result, the oral bioavailability of these drugs is low due to incomplete absorption. For example, some indolinone compounds have a solubility of only 10 nanograms per milliliter in water. Such solubility is generally believed to be too low for efficient oral absorption.

In addition, some formulations of extremely water-insoluble drugs, for example co-solvent based formulations, result in rapid precipitation of the drug upon aqueous dilution of the formulation under conditions

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 2 -

simulating the gastrointestinal tract. Accordingly, scientists actively research and develop formulations for dissolving and solubilizing extremely water-insoluble compounds.

5 One method for administering extremely insoluble active agents is the self-emulsifying drug delivery system. A self-emulsifying drug delivery system is a uniphase liquid or semi-solid, typically comprising an oil and a surfactant, and having an oily nature, which
10 forms an emulsion when contacted with an aqueous environment. Self-emulsifying drug delivery systems are easily administered and easy to manufacture. The self-emulsifying drug delivery systems offer the potential of improved oral absorption of active agents that are
15 difficult to dissolve in aqueous solution.

Examples of extremely water-insoluble active agents are those compounds having a solubility in water of less than 100 micrograms per milliliter of water at room
20 temperature. These extremely water-insoluble drugs can include various types of steroids, anticancer agents, antifungal agents, and antiinfective agents. It particularly would be beneficial to develop a self-emulsifying drug delivery system having suitable components for solubilizing and administering these
25 extremely water-insoluble active agents in order to take advantage of the therapeutic activities of these compounds. Particularly, it would be beneficial to prepare a formulation for compounds in the indolinone class, which have demonstrated promising anticancer
30 activity.

One possible component for a useful formulation is the hydrophilic, miscible polymer polyvinylpyrrolidone ("PVP"). Generally, polyvinylpyrrolidone is chemically compatible with a large variety of excipients. In the

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 3 -

formulation art, however, polyvinylpyrrolidone, typically is used as a binder in tablet or pellet formulations.

Primarily, the solid form of polyvinylpyrrolidone is incorporated as a dry powder into a blend of excipients to prepare tablet cores or pellets.

5 For example, the literature reports using polyvinylpyrrolidone polymer dissolved in a solvent to improve the release rate of the active substance. See, for example, U.K. Patent No. 1,425,407, published
10 February 18, 1973. Typically, the solvent is evaporated to obtain a tablet formulation in its dry form. Examples of this use of polyvinylpyrrolidone are described in U.S. Patent No. 5,776,495, issued July 7, 1998; U.S. Patent No. 6,027,747, issued February 22, 2000; and
15 International Publication No. WO 97/04749, published February 13, 1997.

A less common use of polyvinylpyrrolidone involves suspending, stabilizing or increasing the viscosity of a topical or orally-administered suspension or solution, including emulsions. Examples of such use are described
20 in European Patent Publication No. 214501 A2, published March 18, 1987. When used as a suspending or stabilizing agent, the polyvinylpyrrolidone in the composition is present in small amounts, as determined by weight of the
25 composition. Typically, the amount of polyvinylpyrrolidone in suspensions or emulsions ranges from less than about 1 wt.% to about 5 wt.% of the formulation. See, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2d edition, American Pharmaceutical Association, 1994,
30 392-399.

Polyvinylpyrrolidone also can be incorporated into a coating composition. Typically, in the context of a coating composition, polyvinylpyrrolidone is employed as a thickener. See, for example, International Publication

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 4 -

No. WO 97/47285, published December 18, 1997.

To date, no literature has been reported regarding the use of polyvinylpyrrolidone in an orally-administered self-emulsifying drug delivery system, particularly for aiding dissolution of an extremely water-insoluble drug. Moreover, only a limited body of literature reports using polyvinylpyrrolidone at concentrations beyond 5%, by weight. A beneficial formulation would solubilize a sufficient amount of an extremely water-insoluble active agent for therapeutic administration to an individual and would prevent precipitation of the drug under conditions simulated in the gastrointestinal tract.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention provides a formulation for an extremely water-insoluble active agent. An extremely water-insoluble active agent typically has a solubility in water of less than about 100 micrograms per milliliter at room temperature. The active agent is incorporated in a suitable pharmaceutical vehicle. The vehicle comprises a polyvinylpyrrolidone polymer, a fatty acid, and a surfactant. When dispersed in an aqueous environment, the formulation spontaneously forms an emulsion wherein the active agent is partitioned and remains solubilized in the emulsified oil phase. The self-emulsifying formulation provides a useful dosage form for administering the active agent to provide enhanced bioavailability over conventional dosage forms.

The self-emulsifying formulation is useful for administering extremely water-insoluble active agents, such as active agents having anticancer activity. The formulation is particularly beneficial for administering lipophilic compounds, for example indolinone derivatives

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 5 -

and other compounds which are extremely insoluble in water.

The above and other aspects, advantages, and novel features of the invention will become apparent from the following detailed description of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Therefore, in one aspect, the invention relates to a formulation for an extremely water-insoluble, lipophilic active agent in a vehicle, wherein the vehicle comprises polyvinylpyrrolidone, a fatty acid, and a surfactant. The formulation spontaneously forms an emulsion when dispersed in an aqueous environment. The extremely water-insoluble active agent typically has a solubility of less than 100 micrograms per milliter of water.

In another aspect, the invention relates to a method of preparing a self-emulsifying system containing an extremely water-insoluble active agent. The method comprises combining the extremely water-insoluble active agent with polyvinylpyrrolidone, either by solubilizing the active agent in polyvinylpyrrolidone directly, typically by first dissolving the polyvinylpyrrolidone in an organic solvent, or by dissolving the active agent in a solution of fatty acid and surfactant, which then is combined with a solution of polyvinylpyrrolidone dissolved in organic solvent.

In another aspect, the formulation can be used in a method to treat a patient in need of treatment with a steroidal, an antifungal, an antibacterial, or an anticancer medicament, by administering a composition comprising the extremely water-insoluble, lipophilic active agent in a vehicle comprising polyvinylpyrrolidone, a fatty acid, and a surfactant. In

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 6 -

particular, the method can be used for cancer treatment, comprising the step of administering an anticancer active agent, such as indolinone compounds, in the formulation, either alone or in combination with additional medicament or formulations.

5 Use of the formulation comprising the extremely water-insoluble, lipophilic active agent in a vehicle comprising polyvinylpyrrolidone, a fatty acid, and a surfactant, for the manufacture of a medicament for therapeutic treatment, such as steroidal, antifungal, 10 antibacterial, or anticancer treatment, also is contemplated herein.

The invention provides a formulation containing an extremely water-insoluble active agent in a 15 pharmaceutically acceptable vehicle. The vehicle comprises (a) polyvinylpyrrolidone, (b) a fatty acid, and (c) a surfactant. The vehicle solubilizes the extremely water-insoluble drug in a liquid or semi-solid medium to achieve a high concentration. The improved dissolution and dispersion properties of this formulation affords 20 improved bioavailability of the drug.

A particular advantage of the invention includes that the formulation provides high concentration of an extremely water-insoluble active agent. In addition, a 25 self-emulsifying formulation of the invention reduces or eliminates precipitation of the active agent upon dilution of the formulation in simulated gastric fluid (pH 2, 0.01 N HCl). The self-emulsifying system can be easily encapsulated into gelatin capsules and 30 administered orally into humans or mammals.

The incorporation of polyvinylpyrrolidone in the self-emulsifying hydrophobic formulation achieves a high concentration of an extremely water-insoluble active agent in the formulation. For this reason, the

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 7 -

formulation is particularly suitable for the extremely water-insoluble active agents such as indolinone compounds, for example 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone and 3-[2,4-dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)methyl]-1H-pyrrol-3-yl]propionic acid. More particularly, the formulation is useful for the active agent, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone, achieving a concentration of about 30 mg/g of active agent in the formulation. Upon contact with water, the invention generates a microemulsion that promotes excellent dispersion for rapid drug release at 37°C and provides high oral bioavailability.

Polyvinylpyrrolidone is a synthetic polymer formed from linear 1-vinyl-2-pyrrolidinone groups. The use of polyvinylpyrrolidone has not been described previously as an excipient useful in self-emulsifying hydrophobic formulations. The degree of polymerization of the polymer affords polymers of various weights, by which the polyvinylpyrrolidone can be characterized. A polyvinylpyrrolidone useful in the present invention can have a molecular weight of about 2,500 to about 100,000. An increasing molecular weight of the polyvinylpyrrolidone polymer correlates to increasing viscosity, which is expressed as a K value. Polyvinylpyrrolidone polymers are commercially available from BASF Corporation (Parsippany, New Jersey, U.S.A.) under the trade name KOLLIDON™, and generally can be obtained in K values of 12, 15, 17, 25, 30, 60, and 90. The preferred polymers have a molecular weight of about 2,500 to about 20,000, which correspond to lower K values, such as K12 and K25. A sufficient amount of polyvinylpyrrolidone is used to dissolve the desired amount of the active agent. To achieve the full

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 8 -

advantage of the present invention, the active agent is dissolved in the vehicle containing polyvinylpyrrolidone. The invention has a unique advantage in that the polyvinylpyrrolidone, which generally is used for
5 preparing solid formulations, such as tablets or pellets, can dissolve an extremely water-insoluble, lipophilic active agent.

The preferred amount of polyvinylpyrrolidone in the formulation is about 5 wt.% to about 40 wt.% of the total
10 formulation. A more preferred amount of polyvinylpyrrolidone in the formulation is about 10 wt.% to about 30 wt.%, and even more preferably about 10 wt.% to about 25 wt.%.

The polyvinylpyrrolidone can be dissolved in a
15 pharmaceutically acceptable solvent to improve dissolution of the active agent. A suitable solvent typically is a pharmaceutically acceptable solvent, for example alcoholic solvents. Suitable solvents include, but are not limited to, ethanol, polyethylene glycol,
20 propylene glycol, and mixtures thereof. The preferred solvent is ethanol.

The dissolution of the polyvinylpyrrolidone in the solvent generally is homogenous and sufficient to
25 dissolve the desired amount of the drug. The amount of polyvinylpyrrolidone dissolved in the solvent generally is in the range of about 0.5 to about 3 parts of polyvinylpyrrolidone per one part of solvent. The amount of solvent preferably ranges from about 5 wt.% to about
30 wt.% based on the total weight of the formulation.

The fatty acid prevents or eliminates phase separation between the components of the formulation. Phase separation can occur when the water content of the formulation is above about 3%. The fatty acid comprises a linear or branched-chain hydrocarbon substituted with

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 9 -

one or more carboxylic acid functional groups, and optionally with one or more hydroxy groups. Saturated and unsaturated fatty acids, preferably containing about 6 to about 22 carbon atoms, are suitable for the invention.

5 A preferred fatty acid is a linear, substantially unbranched fatty acid containing from about 6 to about 18 carbons. Examples of suitable fatty acids include, but are not limited to, hexanoic acid, octanoic acid, 10 nonanoic acid, decanoic acid, lauric acid, linoleic acid, oleic acid, palmitic acid, and the like, or mixtures thereof.

The addition of a fatty acid improves the solubility and permits successful encapsulation of the formulation, 15 typically into soft gelatin capsules (SGCs), hard gelatin capsules (HGCs), or hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) capsules, at concentrations of about 30 mg/g of active agent. For 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone, the addition of the fatty acid allows 20 preparation of a stable formulation even in the presence of about 5% to about 7% water, by weight of the total formulation, without phase separation or drug precipitation.

The amount of fatty acid preferably comprises about 25 5 wt.% to about 35 wt.% of the formulation. The formulation more preferably comprises about 5 wt.% to about 25 wt.% fatty acid. An even more preferable amount of the fatty acid is about 5 wt.% to about 15 wt.%.

The surfactant can be any suitable substance that 30 generates emulsion droplets by dispersing the formulation in an aqueous environment. As used herein, the term "emulsion droplets" refers to microscopically dispersed droplets in an aqueous environment, generally having a droplet size of less than or equal to 50 μm , wherein each

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 10 -

droplet comprises a surfactant layer surrounding an oil core.

A variety of pharmaceutically acceptable surfactants are suitable for use in the invention. Generally, surfactants suitable for the invention are nonionic surfactants, for example, polyoxylated castor oil, polyoxylated glycerides of fatty acid, polyethylene sorbitan fatty acid esters, polyglycolized glycerides, and the like, or mixtures thereof. Examples of surfactants useful for the invention include, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil sold under the trade name, among the others, CREMOPHOR™ RH40 (BASF Corporation, Parsippany, NJ, U.S.A.); polyoxyl 35 castor oil sold under the trade name, CREMOPHOR™ EL or CREMOPHOR™ EL-P (both available from BASF Corporation); polyoxylated glycerol fatty acid esters sold under the trade name SOLUTOL™ HS-15, TAGAT™ TO (Goldschmidt Chemical Corp. Hopewell, Virginia, U.S.A.), and PEGLICOL™ 6-oleate; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene stearates; saturated polyglycolized glycerides; or poloxamers; all of which are commercially available. Polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters can include polysorbates, for example, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, and polysorbate 80. Polyoxyethylene stearates can include polyoxyl 6 stearate, polyoxyl 8 stearate, polyoxyl 12 stearate and polyoxyl 20 stearate. Saturated polyglycolized glycerides are, for example, GELUCIRE™ 44/14 or GELUCIRE™ 50/13 (Gattefosse, Westwood, New Jersey, U.S.A.). Poloxamers used herein include poloxamer 124 and poloxamer 188. Each surfactant can be used individually or in combination with other suitable surfactants.

The surfactant generally comprises about 20 wt.% to about 70 wt.% of the total composition. More preferably,

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 11 -

the formulation comprises about 30 wt.% to about 50 wt.% surfactant.

5 The addition of an antioxidant to the composition provides the beneficial advantage of increased shelf life to the product. Any antioxidant compatible with the formulation can be used. The preferred antioxidants retard oxidation of the active agent in the formulation to provide a stable, effective composition. Preferred antioxidants include, for example, ascorbic acid, 10 ascorbyl palmitate, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene, propyl gallate, sodium ascorbate, tocopherol, and the like, or mixtures thereof. An antioxidant is incorporated in a suitable amount to oxidize excess ions in the formulation. In a preferred 15 formulation, the antioxidant comprises less than about 1 wt.% of the total formulation and, more preferably, from about 0.05 wt.% to about 0.5 wt.% of the total formulation.

20 If desired, the formulation may further include conventional pharmaceutical additives. Examples of pharmaceutical additives include, but are not limited to, co-surfactants (for examples, sodium lauryl sulfate), coloring agents, flavoring agents, preserving agents, stabilizers, and/or thickening agents.

25 The formulation can have a liquid or semi-solid form and, if desired, can be filled into a gelatin capsule. After administration, the capsule ruptures and releases the formulation. When the formulation contacts an aqueous environment, for example in the gastrointestinal 30 tract, the formulation spontaneously forms an emulsion. One advantage of the invention is that active agents having poor water-solubility can be solubilized and formulated into a beneficial therapeutic formulation.

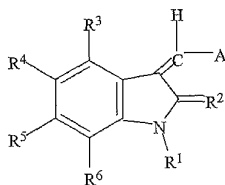
This benefit of the invention is best achieved with

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 12 -

extremely water-insoluble active agents having a low solubility of less than 100 micrograms per milliliter of water. The extremely water-insoluble active agents having a log P equal or larger than 2 are considered lipophilic compounds, which are particularly suitable for the invention. The term "log P" refers to the logarithms of the partition coefficient of the drug between two immiscible phases, in this case, n-octanol and water. Examples of active agents suitable for the invention include, but are not limited to, active agents having steroidal, anticancer, antifungal, and antiinfective activity. Nonlimiting examples of compounds suitable for the invention are the extremely water-insoluble active agents, for example, progesterone, ketoconazole, itraconazole, metroxyprogesterone, and paclitaxel. Other compounds suitable for the invention are extremely water-insoluble indolinones. Preferred compounds for the formulation of the invention are disclosed in U.S. Patent No. 5,792,783, issued August 11, 1998, incorporated herein by reference, describing 3-heteroaryl-2-indolinone compounds of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, analog, or prodrug

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 13 -

thereof, wherein:

R¹ is H or alkyl;

R² is O or S;

5 R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, alkaryl, alkaryloxy, halogen, trihalomethyl, S(O)R, SO₂NRR', SO₂R, SR, NO₂, NRR', OH, CN, C(O)R, OC(O)R, NHC(O)R, (CH₂)_nCO₂R, and CONRR';

10 A is a five membered heteroaryl ring selected from the group consisting of thiophene, pyrrole, pyrazole; imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, 2-sulfonylfuran, 4-alkylfuran, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,3,4-oxatriazole, 15 1,2,3,5-oxatriazole, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,2,5-thiadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,3,4-thiatriazole, 1,2,3,5-thiatriazole, and tetrazole, wherein said ring is optionally substituted at one or more positions with alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, 20 alkaryl, alkaryloxy, halogen, trihalomethyl, S(O)R, SO₂NRR', SO₂R, SR, NO₂, NRR', OH, CN, C(O)R, OC(O)R, NHC(O)R, (CH₂)_nCO₂R or CONRR';

n is 0-3; and

R and R' are, independently, H, alkyl or aryl.

25 As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases and which are obtained by reaction with inorganic acids, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric 30 acid, nitric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, salicylic acid and the like, for example.

As used herein, the term "analogs" refers to a compound having the same basic structure as the parent

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 14 -

compound, but with different atoms.

The term "prodrugs" as used herein refers to a derivative of an active agent that is converted into the parent compound *in vivo*. Prodrugs are often useful because, in some situations, they may be easier to administer than the parent drug. A prodrug may, for instance, be bioavailable by oral administration whereas the parent drug is not. The prodrug may also have improved solubility in pharmaceutical compositions over the parent drug. An example, without limitation, of a prodrug would be a compound, as defined above, that is administered as an ester.

The term "alkyl" refers to a straight-chain, branched, or cyclic saturated aliphatic hydrocarbon. Preferably, the alkyl group has 1 to 12 carbons. More preferably, the alkyl group is a lower alkyl having 1 to 7 carbons, more preferably 1 to 4 carbons. Typical alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl, hexyl and the like. The alkyl group can be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxyl, cyano, alkoxy, O, S, NO₂, halogen, amino, and SH.

As used herein, the term "alkoxy" refers to an "-O-alkyl" group.

As used herein, the term "aryl" refers to an aromatic group which has at least one ring having a conjugated pi electron system and includes carbocyclic aryl, heterocyclic aryl and biaryl groups. The aryl group can be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, trihalomethyl, hydroxyl, SH, OH, NO₂, thioether, cyano (CN), alkoxy, alkyl, and amino.

As used herein, the term "aryloxy" refers to an

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 15 -

"-O-aryl" group.

The term "alkaryl" as used herein refers to an alkyl that is covalently joined to an aryl group. Preferably, the alkyl is a lower alkyl.

5 As used herein, the term "alkylaryloxy" refers to an "-O-alkylaryl" group.

The term "carbocyclic aryl" as used herein refers to an aryl group wherein the ring atoms are carbon.

10 As used herein, the term "halogen" refers to a bromine, chlorine, fluorine, or iodine atom.

As used herein, the term "heterocyclic aryl" refers to an aryl group having from 1 to 3 heteroatoms as ring atoms, the remainder of the ring atoms being carbon. Heteroatoms include oxygen, sulfur, and nitrogen. Thus, 15 heterocyclic aryl groups include furanyl, thienyl, pyridyl, pyrrolyl, N-lower alkylpyrrolo, pyrimidyl, pyrazinyl, imidazolyl, and the like.

As used herein, the term "amino" refers to a $-N(R^a)R^b$ group, wherein R^a and R^b are, independently, 20 selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, and alkylaryl.

The more preferred compounds for the formulation are those of formula (I) wherein the substituent A is a pyrrole group optionally substituted with a substituent 25 selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halogen, and -COR, wherein R is as previously defined. Yet more preferred compounds for the formulation are 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone, 3-[(2,4-dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)methyl)-1H-pyrrol-3-yl]propionic acid, and 30 analogs, prodrugs, and salts thereof. The preferred amount of the active agent is from about 1 wt.% to about 4 wt.% of the formulation.

The formulation allows for the oral administration

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 16 -

of extremely water-insoluble active agents to achieve sufficiently high oral bioavailability to treat a disease, condition, or symptom of a disease. The improved formulation is achieved by solubilizing the extremely water-insoluble compound in a solution of polyvinylpyrrolidone dissolved in pharmaceutically acceptable organic solvent, preferably ethanol. The resulting polyvinylpyrrolidone solution is incorporated into a mixture comprising the fatty acid and the surfactant.

The fatty acid and surfactant are useful excipients for providing a self-emulsifying formulation, which spontaneously forms an emulsion upon contact with an aqueous environment. Generally, conventional usage dictates that polyvinylpyrrolidone is a component of solid, tablet or pellet formulations. The invention provides a beneficial formulation by incorporating the advantages of polyvinylpyrrolidone into a self-emulsifying formulation.

In a formulation of the invention, the solubility of extremely water-insoluble, lipophilic active agents, for example 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone can be increased from about 15 mg/g of drug dissolved in a vehicle free of polyvinylpyrrolidone to over 30 mg/g in a vehicle of the present invention, to provide a sufficiently high bioavailability for therapeutic treatment. Although it is particularly difficult to solubilize, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone has demonstrated promising anticancer activity. In a typical aqueous formulation, the solubility of the compound is limited to approximately 10 nanograms per milliliter at room temperature. A benefit of the invention is to prepare a formulation of higher drug concentration for extremely

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 17 -

water-insoluble compounds, at concentrations of ~30 mg/ml for 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone.

The formulation can be achieved by combining the active agent, polyvinylpyrrolidone, fatty acid, surfactant, and alcoholic solvent to obtain a homogenous formulation. For example, the formulation is prepared by dissolving the active agent in a premixed solution of fatty acid and surfactant, then blending the solution obtained therefrom with a premixed solution of polyvinylpyrrolidone dissolved in alcoholic solvent. The formulation then is stirred until homogeneous. In another example, the active agent can be dissolved in the polyvinylpyrrolidone and stirred with a premixed solution of fatty acid and surfactant until homogenous.

The formulation can be filled into an HPMC capsule or a gelatin capsule, including hard- and soft-shell gelatin capsules. Typically, the gelatin capsule comprises gelatin with an optional amount of plasticizer and other optional excipients. Examples of other excipients include, but are not limited to, dyes, colorants, preservatives, and the like.

Preferably, the formulation contains about 1 part to about 2 parts by weight of fatty acid per 1 part to about 3 parts of polyvinylpyrrolidone. The amount of surfactant in the formulation relative to the polyvinylpyrrolidone ranges from about 1 to about 10 parts by weight per part of PVP. Preferably, about 0.5 to about 3 parts by weight of polyvinylpyrrolidone dissolves in one part by weight of ethanol. The amount of polyvinylpyrrolidone in the formulation is sufficient to dissolve the desired active agent. A preferred formulation wherein the fatty acid and polyvinylpyrrolidone are in a weight ratio of about 2:1 to about 1:3 (fatty acid: polyvinylpyrrolidone) and the

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 18 -

surfactant and polyvinylpyrrolidone are in a weight ratio of about 10:1 to about 1:1 (surfactant: polyvinylpyrrolidone) provides an oily liquid that, when mixed with sufficient amount of aqueous medium, forms an emulsion of the active agent in oily droplets.

The gelatin capsules typically can be administered orally. The formulation also can be in the form of a liquid or semi-solid solution for oral, parenteral, rectal, or topical application. The preferred dosage form is a liquid contained in a soft-shell gelatin capsule or hard gelatin capsule. The daily dosage and therapeutic regimen of administering the formulation can be determined by one with skill in the art of treating and preventing medical conditions. To provide guidance regarding the use of the invention with respect to the treatment of cancer, the formulation can be administered in an amount from about 0.01 to about 200 milligrams of active agent per square meter of surface area to be treated. However, such amount should not entirely be limited by the description herein. Any useful amount of the active agent can be incorporated into the formulation.

When the formulation incorporates an anticancer active agent, the formulation can be used in a method of treating and/or preventing cancer in a patient. The preferred anticancer agent for use in the formulation and method of treating and preventing cancer is an indolinone compound, preferably 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone or 3-[2,4-dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl)-1H-pyrrol-3-yl]propionic acid. The active agent can be used either alone or co-administered with additional active agents. Examples of active agents suitable for co-administration with a formulation of the present invention include, but

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 19 -

are not limited to, vascular endothelial growth factor (VEGF), 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, CAMPTOSAR™ (irinotecan HCl), epirubicin, taxotere, taxol, carboplatin, gemcitabine, cisplatin, oxaliplatin, 5-azacitidine, and other signal transduction inhibitors, such as HERCEPTIN™ (trastuzumab) and IRESSA™ (inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK)), as well as other cytostatics, for example matrix metalloproteinase inhibitors (MMPis), avB3 inhibitors, FITs, and the like. Moreover, it is possible that additional active agents, particularly anticancer active agents, having suitable properties, for example having similar solubility, can be incorporated into the vehicle of the invention.

The invention can be better understood in the context of the following examples, which are meant to provide an illustration of, and are not limiting of the invention in any way. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, practice the present invention to its fullest extent.

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 20 -

Example 1

Determination of Oral Bioavailability

Formulations A-F, shown below, are described in
 5 Table 1, which summarizes the composition of each
 formulation tested.

Table 1: Vehicle Composition of Test Formulations

Vehicle Composition ¹	Amount (mg/g)					
	A	B	C	D	E	F
100% ethanol	66	60	80	80	60	--
PEG-600	--	--	--	--	--	100
PVP (PK 12)	134	120	160	240	180	--
CREMOPHOR™ EL	300	475	100	--	160	100
15 CREMOPHOR™ RH40	400	--	--	460	--	--
GELUCIRE™ 44/14	--	--	500	--	470	700
GDO/GMO (8:2)	100	--	--	--	--	100
Oleic Acid	--	--	150	--	120	--
Octanoic Acid	--	200	--	--	--	--
20 CAPMUL™ MCM	--	145	--	216	--	--
MIGLYOL™ 812	--	--	--	--	--	100
Tocopherol	--	--	--	22	55	--
Ascorbyl Palmitate	--	--	--	22	55	--

25 ¹ The abbreviations and trade names used herein denote the following:
 PEG-600 refers to polyethylene glycol having an average of 600 moles of
 ethylene oxide; PVP (PK 12) refers to polyvinylpyrrolidone having a K
 value of 12; GDO and GMO refer to glycerol dioleate and glycerol
 30 monooleate, respectively; CAPMUL™ MCM (Abitech, Columbus, Ohio, U.S.A.)
 is the trade name for a mixture of monoglycerides of caprylic and
 capric acids and MIGLYOL™ 812 (Huls America, Piscataway, New Jersey,
 U.S.A.) is a mixed triester of glycerin with caprylic, capric, and
 35 stearic acids. The weight percentage is based on the total weight of
 the composition.

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 21 -

To prepare the formulations above, 30 mg of 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone was dissolved in ethanol, polyethylene glycol, or a mixture thereof, in the amounts, by weight, above. The dissolved active agent was combined with the remaining components of the formulation to obtain formulations A-F, respectively. Three additional formulations were prepared for comparison: micronized active agent in the vehicle of formulation E (150 mg/g); micronized active agent suspended in a mixture of GELUCIRE™ 44/14 and lecithin (150 mg/g); and a 10%, by weight, solution of the active agent in lactose.

Drug concentrations in the blood of the test rats were plotted against the time after the drug is administered through an intravenous (i.v.) or oral route. The AUCs (the Area Under the Plasma Concentration-Time Curve) were recorded and integrated using the trapezoidal rule to calculate the absolute bioavailability as shown in Table 2 below.

$$\text{Absolute bioavailability (\%)} = \frac{(\text{AUC})_{\text{oral}} / \text{Dose}_{\text{oral}}}{(\text{AUC})_{\text{iv}} / \text{Dose}_{\text{iv}}}$$

Male beagle dogs were also selected for the *in vivo* oral bioavailability study. Each dog in the weight range of 11.5 kg - 17.5 kg was fasted overnight prior to dosing. Each formulation was orally administered to a group of dogs (n=4) at a 10 mg/kg dose. The formulation of high concentration of the active agent, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone (~30 mg/g), was encapsulated in gelatin capsules and administered. Serial blood samples of 2 mL were obtained from the jugular vein at 20 and 40 minutes and 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours after dosing. These blood samples were analyzed using a HPLC assay

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 22 -

specific for the compound. The blood concentrations of the compound are plotted against the time and the AUCs were obtained to calculate the absolute bioavailability. The results are reported below in Table 2. The designations A-F in Table 2 denote the formulations as described above in Table 1.

Table 2: Comparison of Pharmacokinetics for Various Dosage Forms

Formulation	Dose (mg/kg)	AUC (nM.hr)	Absolute Oral Bioavailability (%)
A (30 mg/g)	10	1904±2134	10±12
B (30 mg/g)	10	2549±2169	13±13
C (30 mg/g)	10	2723±1714	15±12
D (30 mg/g)	10	2311±2011	12±10
F (30 mg/g)	10	1243±1921	6±8
Micronized bulk drug in vehicle E	10	228±340	1±1
Micronized bulk drug suspension (150 mg/g) in GELUCIRE™ and Lecithin	10	47±64	0.2±0.3
10% bulk drug in lactose	50	0	0

As shown in Tables 1 and 2, the self-emulsifying drug delivery systems containing polyvinylpyrrolidone achieved 10% to 15% oral bioavailability of 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone. In contrast, the tablet and oil suspension formulations show that the conventional formulations only achieve 0% to 1% oral bioavailability of 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone.

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 23 -

Example 2General Methods for Preparing a Self-emulsifying Drug
Delivery System for an Extremely Water-insoluble Drug

5 A mixture of polyvinylpyrrolidone and ethanol was prepared for use in the formulation according to the following steps:

- 10 1) Weigh the polyvinylpyrrolidone in a glass flask containing a stir bar, then add the required amount of ethanol (EtOH) into the flask with hand mixing.
- 2) Cap the flask and heat the flask in a 60°C water bath. Stir the PVP/EtOH solution in the flask until the mixture is homogeneous.
- 15 3) Cool the flask to room temperature.

The self-emulsifying formulation was prepared according to the following steps below:

- 20 4) Weigh the amount of the excipients listed below into a flask containing a stir bar in the following order:
ascorbyl palmitate;
tocopherol;
oleic acid;
- 25 CAPMUL™ MCM;
CREMOPHOR™ RH40;
- Then cap the flask.

30 5) Heat the flask in a 65-70°C water bath. Stir the solution in the flask until the mixture is homogeneous.

6) Add the amount of active agent and cap the flask. Repeat step 5, above, until the mixture is homogeneous.

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 24 -

7) Add the PVP/EtOH pre-prepared mixture and cap the flask. Repeat step 5.

The following formulations G-J were prepared with 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone active agent according to the methods above.

Table 3: Examples of Vehicle Compositions Containing 3-[(2,4-Dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone

Vehicle Composition	Amount of Components (mg/g)			
	G	H	I	J
Active agent	30 mg/g	30 mg/g	30 mg/g	30 mg/g
PVP (PK 12)	210	150	205	205
100% ethanol	70	50	65	65
CREMOPHOR™ EL	--	--	110	130
CREMOPHOR™ RH40	460	460	--	--
GELUCIRE™ 44/14	--	--	480	460
CAPMUL™ MCM	--	200	--	--
GDO/GMO (8:2)	--	--	--	100
Oleic Acid	120	--	100	--
Octanoic Acid	--	100	--	--
Tocopherol	5	5	5	5
Ascorbyl Palmitate	5	5	5	5

25

The invention is not to be limited in scope by the exemplified embodiments that are intended as illustrations of single aspects of the invention. Various modifications of the invention in addition to those described herein will be apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

30

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 25 -

WHAT IS CLAIMED IS:

- 5 1. A self-emulsifying drug delivery system comprising a mixture of an extremely water-insoluble, lipophilic active agent; polyvinylpyrrolidone; a fatty acid; and a surfactant.
- 10 2. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, wherein the weight ratio of said fatty acid to said polyvinylpyrrolidone is about 2:1 to about 1:3, and the weight ratio of said surfactant to said polyvinylpyrrolidone is about 10:1 to about 1:1.
- 15 3. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, wherein the extremely water-insoluble, lipophilic active agent has a log P equal or greater than 2, and the extremely water-insoluble, lipophilic active agent has a solubility of less than 100 micrograms per milliliter of water.
- 20 4. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, wherein the polyvinylpyrrolidone has a molecular weight of about 2,500 to about 100,000.
- 25 5. The self-emulsifying drug delivery system of claim 4, wherein the polyvinylpyrrolidone has a molecular weight of about 2,500 to about 20,000.
- 30 6. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, wherein the amount of polyvinylpyrrolidone is about 5% to about 40%, by weight of the self-emulsifying drug delivery system.

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 26 -

7. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, wherein the amount of fatty acid is about 5% to about 35%, by weight of the self-emulsifying drug delivery system.
- 5
8. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, wherein the amount of fatty acid is about 5% to about 15%, by weight of the self-emulsifying drug delivery system.
- 10
9. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, wherein the fatty acid is a fatty acid containing from about 6 to about 18 carbons.
- 15
10. The self-emulsifying drug delivery system of claim 9, wherein the fatty acid is selected from the group consisting of hexanoic acid, octanoic acid, nonanoic acid, decanoic acid, lauric acid, linoleic acid, oleic acid, palmitic acid, and mixtures thereof.
- 20
11. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, wherein the surfactant is selected from the group consisting of polyoxylated castor oil, polyoxylated glycerides of fatty acids, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyglycolized glycerides, and mixtures thereof.
- 25
12. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, wherein the surfactant is selected from the group consisting of polyoxyl 35 castor oil and polysorbate 80.
- 30
13. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, wherein the amount of surfactant is about 20% to about 70%, by weight of the self-emulsifying system.

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 27 -

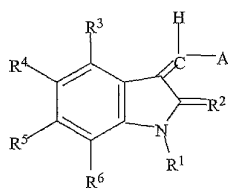
14. The self-emulsifying drug delivery system of claim 13, wherein the amount of the surfactant is about 30% to 50%, by weight of the self-emulsifying system.
- 5 15. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, further comprising an antioxidant selected from the group consisting of ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene, propyl gallate, sodium ascorbate, tocopherol, and mixtures thereof.
- 10 16. The self-emulsifying drug delivery system of claim 1, further comprising a pharmaceutically acceptable organic solvent.
- 15 17. The self-emulsifying drug delivery system of claim 14, wherein the solvent is selected from the group consisting of ethanol, a polyethylene glycol, propylene glycol, and mixtures thereof.
- 20 18. The formulation of claim 1, comprising:
about 1 wt.% to about 4 wt.% said active agent;
about 5 wt.% to about 40 wt.% said polyvinylpyrrolidone;
about 5 wt.% to about 35 wt.% said fatty acid; and
about 20 wt.% to about 70 wt.% said surfactant.
- 25 19. The formulation of claim 1, wherein the active agent is a steroid, an anticancer agent, an antifungal agent, or antiinfective agent.
- 30 20. The formulation of claim 1, wherein the active agent is selected from the group consisting of progesterone, ketoconazole, itraconazole, metroxyprogesterone, and paclitaxel.

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 28 -

21. The formulation of claim 1, wherein the active agent is a compound of the formula:



5 or a pharmaceutically acceptable salt, analog, or prodrug thereof, wherein:

R¹ is H or alkyl;

R² is O or S;

10 R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, alkaryl, alkaryloxy, halogen, trihalomethyl, S(O)R, SO₂NRR', SO₂R, SR, NO₂, NRR', OH, CN, C(O)R, OC(O)R, NHC(O)R, (CH₂)_nCO₂R, and CONRR';

15 A is a five membered heteroaryl ring selected from the group consisting of thiophene, pyrrole, pyrazole, imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, 2-sulfonylfuran, 4-alkylfuran, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,3,4-oxatriazole, 20 1,2,3,5-oxatriazole, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,2,5-thiadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,3,4-thiatriazole, 1,2,3,5-thiatriazole, and tetrazole, wherein said ring is optionally substituted at one or more positions with alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, alkaryl, alkaryloxy, halogen,

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 29 -

trihalomethyl, S(O)R, SO₂NRR', SO₂R, SR, NO₂, NRR', OH, CN, C(O)R, OC(O)R, NHC(O)R, (CH₂)_nCO₂R or CONRR';

n is 0-3; and

R and R' are each independently H, alkyl or aryl.

5

22. The formulation of claim 21, wherein the active agent is a compound of formula (I) wherein A is pyrrole optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halogen, and -COR.

10

23. The formulation of claim 21, wherein the active agent is 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone or a salt, analog, or prodrug thereof.

15

24. The formulation of claim 21, wherein the active agent is 3-[2,4-dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl)-1H-pyrrol-3-yl]propionic acid or a salt, analog, or prodrug thereof.

20

25. The formulation of claim 1, wherein the formulation is filled into a gelatin capsule.

25

26. The formulation of claim 25, wherein the gelatin capsule is a hard-shelled gelatin capsule, a soft-shelled gelatin capsule, or a hydroxypropyl methylcellulose capsule.

30

27. The formulation of claim 1, wherein the formulation is administered orally, parenterally, rectally, or topically.

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 30 -

28. A method of treating and/or preventing a condition in need of a therapeutic regimen comprising a steroid, an antifungal agent, an antibacterial agent, or an anticancer agent, the method comprising the step of administering a self-emulsifying system comprising a mixture of a therapeutically effective amount of at least one extremely water-insoluble, lipophilic active agent; polyvinylpyrrolidone; a fatty acid; and a surfactant to an individual in need thereof.

5
10

29. The method of claim 28, wherein the weight ratio of said fatty acid to said polyvinylpyrrolidone is about 2:1 to about 1:3 and the weight ratio of said surfactant to said polyvinylpyrrolidone is about 10:1 to about 1:1.

15

30. The method of claim 28, wherein the extremely water-insoluble, lipophilic active agent has a log P of equal or greater than 2, and the extremely water-insoluble, lipophilic anticancer active agent has a solubility of less than 100 micrograms per milliliter of water.

20

31. The method of claim 28, wherein the extremely water-insoluble, lipophilic active agent is an anticancer agent selected from the group consisting of paclitaxel or an indolinone compound.

25

32. The method of claim 28, wherein the formulation is administered in combination with at least one additional active agent.

30

33. The method of claim 32, wherein the formulation is administered in combination with an active agent selected from the group consisting of vascular endothelial growth factor, 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan HCl,

WO 02/07712

PCT/US01/23140

- 31 -

epirubicin, taxotere, taxol, carboplatin, gemcitabine, cisplatin, oxaliplatin, 5-azacitidine, a signal transduction inhibitors, a cytostatic compound, and mixtures thereof.

5

34. The method of claim 28, wherein the extremely water-insoluble, lipophilic active agent is a steroid, an antifungal agent, or antibacterial agent selected from the group consisting of progesterone, ketoconazole, itrazone, and metroxyprogesterone.

10

35. Use of a composition comprising an extremely water-insoluble, lipophilic active agent, polyvinylpyrrolidone, a fatty acid, and a surfactant, for the manufacture of a medicament for a condition in need of a therapeutic regimen comprising an active agent selected from the group consisting of a steroid, an antifungal agent, an antibacterial agent, and an anticancer agent.

15
20

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/07712 A3

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/48, 9/107
- (21) International Application Number: PCT/US01/23140
- (22) International Filing Date: 20 July 2001 (20.07.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60220,376 24 July 2000 (24.07.2000) US
- (71) Applicants: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
[US/US]: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49007
(US), SUGEN, INC. [US/US]: 230 East Grand Avenue,
South San Francisco, CA 94080 (US).
- (72) Inventors: GAO, Ping: 7191 Crown Pointe Circle,
Portage, MI 49024 (US), MOROZOWICH, Walter:
5330 Chickadee, Kalamazoo, MI 49002 (US), SHENOY,
Narmada: 1786 Karamcoos Court, Sunnyvale, CA 94087
(US).
- (74) Agent: ZELLER, James, P.; Marshal, Gerstein & Borun,
6300 Sears Tower, 233 South Wacker, Chicago, IL 60606
(US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:
13 June 2002
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide
one Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/07712 A3

(54) Title: SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR EXTREMELY WATER-INSOLUBLE, LIPOPHILIC DRUGS

(57) Abstract: A formulation for administering an extremely water-insoluble active agent is disclosed. More particularly, a self-emulsifying drug delivery system for extremely water-insoluble, lipophilic compounds is disclosed.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/23140
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/48 A61K9/107		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 38984 A (SUGEN INC ;SHENOY NARMADA (US); WAGNER GREGORY S (US)) 11 September 1998 (1998-09-11) page 83, line 14 - line 25 claims 1,6,8-15; examples 3,4,6; table 5 formulations 1035-002 and 1035-036 figures 1B,1C,2B ---	1,3-12, 21-23, 25-28, 30,31,35
X	US 4 816 247 A (DESAI NARENDRA R ET AL) 28 March 1989 (1989-03-28) cited in the application column 6, line 50 -column 7, line 24 column 9, line 33 -column 10, line 2 column 11, line 19 - line 29; claims 1,8,16; examples 5,6 --- ---	1,3,4,9, 10,13, 16,19, 27,28, 30,35
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document not published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 March 2002		25/03/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Marttin, E

Form PCT/ISA/210 (abstract sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 01/23140
--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 49848 A (RTP PHARMA INC) 7 October 1999 (1999-10-07) page 3, line 27 -page 5, line 11; claim 12; example 5 -----	1-35
E	WO 01 91727 A (BREITENBACH JOERG ;BASF AG (DE); WILKE PETER (DE); BERNDL GUNTHER) 6 December 2001 (2001-12-06) page 2, line 33 - last line page 7, line 19 - line 28 page 8, line 21 -page 9, line 3 page 14, line 30 - line 34 page 15, line 40 -page 16, line 2 page 16, line 31 - line 37 page 19, line 23 - line 39 page 20, line 37 -page 21, line 10 page 22, line 38 -page 23, line 1 page 23, line 17 - line 30 page 35, line 26 - line 43 page 36, line 26 - line 32; claims 1,6,7,9; examples 2-4,8-10 -----	1,4,5,7, 9-12,15, 25-28

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/23140

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9838984	A	11-09-1998	AU 743024 B2 17-01-2002
			AU 6680698 A 22-09-1998
			EP 1014953 A2 05-07-2000
			JP 2001514626 T 11-09-2001
			US 6248771 B1 19-06-2001
			WO 9838984 A2 11-09-1998
			US 2001012844 A1 09-08-2001
US 4816247	A	28-03-1989	AT 80795 T 15-10-1992
			AU 593014 B2 01-02-1990
			AU 6253886 A 12-03-1987
			CA 1272685 A1 14-08-1990
			DE 3686797 D1 29-10-1992
			DE 3686797 T2 25-03-1993
			DK 432586 A 12-03-1987
			EP 0214501 A2 18-03-1987
			ES 2001950 A6 01-07-1988
			FI 863664 A ,B, 12-03-1987
			GR 862316 A1 13-01-1987
			HU 43948 A2 28-01-1988
			IE 59828 B 06-04-1994
			JP 62111915 A 22-05-1987
			KR 9000211 B1 23-01-1990
			NO 863620 A ,B, 12-03-1987
			NZ 217483 A 28-08-1990
			PH 24313 A 29-05-1990
			ZA 8606899 A 27-05-1987
WO 9949848	A	07-10-1999	AU 3377099 A 18-10-1999
			CA 2326485 A1 07-10-1999
			CN 1303269 T 11-07-2001
			EP 1067908 A1 17-01-2001
			SE 0003449 A 23-11-2000
			WO 9949848 A1 07-10-1999
WO 0191727	A	06-12-2001	DE 10026698 A1 06-12-2001
			WO 0191727 A2 06-12-2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/46	A 6 1 K 47/46	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(71) 出願人 598009739
スージェン・インコーポレーテッド
SUGEN, INC.
アメリカ合衆国カリフォルニア州94080, サウス・サンフランシスコ, イースト・グランド・アベニュー230
230 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, United States of America

(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 稜

(74) 代理人 100086405
弁理士 河宮 治

(74) 代理人 100106231
弁理士 矢野 正樹

(72) 発明者 ガオ・ピン
アメリカ合衆国49024 ミシガン州ポータージ、クラウン・ポイント・サークル7191番

(72) 発明者 ウォルター・モロゾウィッチ
アメリカ合衆国49002 ミシガン州カラマズー、チカディー5330番

(72) 発明者 ナーマダ・シェノイ
アメリカ合衆国94087 カリフォルニア州サニーベイル、カラメオス・コート1786番

F ターム(参考) 4C076 AA55 BB01 CC27 CC31 DD01 DD41 DD59 EE10 EE16 EE23
EE24 FF43 GG08 GG10
4C084 AA17 ZB11 ZB26 ZB32
4C086 BC13 BC50 DA10 GA02 GA06 GA07 GA12 MA37 NA13 ZB11
ZB26 ZB32