

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6602437号
(P6602437)

(45) 発行日 令和1年11月6日(2019.11.6)

(24) 登録日 令和1年10月18日(2019.10.18)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)		A 6 1 K 31/5513
A 6 1 K 9/08 (2006.01)		A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/20 (2006.01)		A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/22 (2006.01)		A 6 1 K 47/22
A 6 1 P 25/08 (2006.01)		A 6 1 P 25/08

請求項の数 3 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-189056 (P2018-189056)
(22) 出願日	平成30年10月4日 (2018.10.4)
(62) 分割の表示	特願2015-520527 (P2015-520527) の分割
原出願日	平成25年6月27日 (2013.6.27)
(65) 公開番号	特開2019-31518 (P2019-31518A)
(43) 公開日	平成31年2月28日 (2019.2.28)
審査請求日	平成30年11月2日 (2018.11.2)
(31) 優先権主張番号	61/665,021
(32) 優先日	平成24年6月27日 (2012.6.27)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	13/829,937
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013.3.14)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者	511176159 ゼリス ファーマシューティカルズ イン コーポレイテッド アメリカ合衆国 60601 イリノイ州 シカゴ ノース ラサル ストリート 180 스위트 1810
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低分子薬の非経口注射用の安定な製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

液体製剤を対象に非経口注射する段階を含む、安定な液体製剤をそれを必要とする対象に投与する方法に用いるための、不安、筋痙攣、または急発作の治療に用いるための安定な液体注射可能製剤であって、該製剤が、生体適合性の非水性の非プロトン性極性溶媒、およびロラゼパムまたはその塩を含み、ここで、該液体製剤が10重量%未満の残留水分を含み、かつ、非経口注射される液体製剤の容量が3 mlまたはそれ未満である、安定な液体注射可能製剤。

【請求項2】

前記非プロトン性溶媒がジメチルスルホキシド (DMSO) または、n-メチルピロリドン (NMP) である、請求項1に記載の不安、筋痙攣、または急発作の治療に用いるための安定な液体注射可能製剤。

【請求項3】

前記ロラゼパムが10 mg/ml ~ 480 mg/mlの濃度である、請求項1に記載の不安、筋痙攣、または急発作の治療に用いるための安定な液体注射可能製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その内容が参照により本明細書に組み入れられる、2012年6月27日に提出さ

れた米国特許仮出願第61/655,021号および2013年3月14日に提出された米国特許本出願第13/829,937号の恩典を主張する。

【0002】

A. 発明の分野

本発明は、薬学的製剤、より具体的には、改善された溶解度および安定性を有する低分子薬の薬学的製剤、ならびに、様々な疾患、状態、および障害を処置するためにそのような薬学的製剤を用いる方法に関する。

【背景技術】

【0003】

B. 関連技術の説明

多くの低分子薬が経口で生物学的に利用可能であるが、薬物の経口での生物学的利用率が不十分である状況、患者が経口で薬物を受け入れることができない状況、またはより迅速な薬物作用発現を必要とする状況では、非経口注射もまた用いられる。たとえば、てんかん発作の救急処置のためのベンゾジアゼピンの投与、アレルギー反応に対するカテコラミンの投与、および偏頭痛の処置のための「トリプタン類」の投与は、経口投与が効率的ではないかまたは推奨されない状況を表し、このため、薬物を、経口ではない経路、多くの場合非経口投与によって投与しなければならない。

【0004】

低分子薬を含む製剤を調製するために標準的に行われるのは、非経口注射のための水溶液を開発することである。この主な理由は、ヒトの体の大部分が、血漿を含む水で構成されており、水性環境であるためである。そのため、薬物が到達することが意図される環境と適合性である薬物製剤を投与することは当然の傾向である。しかし、いくつかの低分子薬は、そのような水性環境では限られた溶解度および不良な安定性を有する。これは、製剤中の低分子薬をより有効に可溶化して安定化させるために、共溶媒および安定化剤を用いることによって、少なくとも部分的に解決されている。

【0005】

低分子薬の非経口注射に関連する問題のいくつかの例が、ジアゼパムに関して認められる。この薬物は、てんかん発作の救急処置のために用いられるが、その不良な水溶性により使用が妨げられている。このため、現在利用可能な救急処置は、直腸ゲルからなる。また、共溶媒を有する水性製剤に基づく大量（3 mlまで）の筋肉注射剤を開発する試みも行われている（ジアゼパムの低い溶解度が理由で、より多くの量が必要である）。しかし、痙攣を起こしている患者に深部へ大量の筋肉内注射剤を送達することが難しいために、かつそのような大きい投与量に関連する疼痛のために、この薬物の開発は制限されている。

【0006】

さらに、水性環境における低分子薬の安定性の問題により、現在の製品はしばしば、注射前に水性担体中での再構成を必要とする凍結乾燥粉末として販売されている。これによって、薬物が活性である、より長い貯蔵期間が可能となる。いくつかの製品はなおも、注射前に、滅菌水、リン酸緩衝液、または等張食塩水によるさらなる希釈を必要とする液体として販売されている。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、治療応用において低分子薬を使用する際に直面する現在の問題に対する解決策を提供する。具体的には、この解決策は、非水性環境において低分子薬を可溶化および安定化すること、ならびに可溶化された薬物を次に非経口投与により患者に直接注射することを前提とする。製剤は、液体剤形でありうる。製剤は、調製後、現在の製剤において認められる再構成または希釈段階を伴うことなく、長期間にわたって保存することができ（注射用装置の中であっても）、対象（たとえばヒト）に直接注射することができる。実際、この解決策は、現行の業界標準に沿うものではない。この点に関して、本発明者らの解決策によって、より安定な薬物環境が得られ、処置を必要とする対象に、生命を救う薬

10

20

30

40

50

物を実際に提供するためのより効率的でより効果的な手法が得られる。重要なことに、本発明者らの発見は、ジアゼパムのように、水性環境において不良なまたは限定的な安定性および溶解性を有する多種の低分子薬を送達するために広く応用可能である。

【0008】

本発明の1つの局面において、非水性溶媒において可溶化される低分子薬またはその塩と、生体適合性の非水性溶媒とを含む、非経口注射のための安定な液体製剤が開示される。本発明の独自の局面の1つは、非経口注射によって現在投与されている薬物を含む、多種多様な低分子薬のために本発明を用いることができる点である。いくつかの例には、ベンゾジアゼピン、カテコラミン、およびトリプタンが挙げられる。1つの特定の局面において、化合物は、ジアゼパムなどのベンゾジアゼピンである。例として、ジアゼパムの溶解度は、現在の製剤について典型的に認められる溶解度より大きくなりうる（たとえば、実施例は、DMSO中のジアゼパムの溶解度が500 mMのレベルに近づきうることを示し、このことは、例えば投与量の減少などといった広範囲の投与と選択肢が可能となることを示している。例として、DMSO中のジアゼパム製剤は、100 mM ~ 500 mM、150 mM ~ 400 mM、175 mM ~ 350 mM、または200 mM ~ 300 mMの薬物を有し得、ジアゼパムの水性調製物と比較して同量の薬物を送達するために実質的により少ない量が各濃度によって提供される。実施例はまた、NMP中のジアゼパムの溶解度が700 mMを超え、これにより、必要に応じてさらにより小さい投与量が可能となることも示している。本発明の文脈において用いることができる他の非制限的な低分子薬は、エピネフリン、スマトリプタン、ノバントロン、低分子化学療法剤（たとえば、ミトキサントロン）、低分子コルチコステロイド（たとえば、メチルプレドニゾロン）、低分子免疫抑制剤（たとえば、アザチオプリン、クラドリピン、シクロホスファミド、メトトレキサート）、低分子抗炎症剤（たとえば、サリチル酸、アセチルサリチル酸、ジフルニサル、コリンマグネシウムトリサリチル酸、サリチラート、ベノリラート、フルフェナム酸、メフェナム酸、メクロフェナム酸、トリフルム酸（triflumic acid）、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、アルクロフェナク、フェンチアザク、イブプロフェン、フルルピプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、フェンブフェン、スプロフェン、インドプロフェン、チアプロフェン酸、ベノキサプロフェン、ピルプロフェン、トルメチン、ゾメピラック、クロピナック、インドメタシン、サリダック、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アザプロバゾン、フェプラゾン、ピロキシカム、イソキシカム）、神経障害を処置するために用いられる低分子（たとえば、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、タクリン、ドネピジル、メトリホナート、リバスチグミン、セレギリン、イミプラミン、フルオキセチン、オランザピン、セルチンドール、リスペリドン、バルプロ酸セミナトリウム、ガバベンチン、カルバマゼピン、トピラメート、フェニトイン）、および癌を処置するために用いられる低分子（たとえば、ピンクリスチン、ピンblasチン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、テモゾロミド、イマチニブ、ボルテゾミブ）、スタチン（たとえば、アトルバスタチン、アムロジピン、ロスバスタチン、シタグリブチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン）、および他のタキサン誘導体が挙げられる。特定の態様において、用いることができる低分子は、結核を処置する低分子（たとえば、リファンピシン）、低分子抗真菌剤（たとえば、フルコナゾール）、低分子抗不安剤および低分子抗痙攣剤（たとえば、ロラゼパム）、低分子抗コリン作動薬（たとえば、アトロピン）、低分子 α -アゴニスト薬（たとえば、硫酸アルブテロール）、低分子肥満細胞安定化剤、およびアレルギーを処置するために用いられる低分子薬（たとえば、クロモリナトリウム）、低分子麻酔剤および低分子抗不整脈剤（たとえば、リドカイン）、低分子抗生物質（たとえば、トブラマイシン、シプロフロキサシン）、低分子抗偏頭痛剤（たとえば、スマトリプタン）、および低分子抗ヒスタミン剤（たとえば、ジフェンヒドラミン）を含む。さらに、投与製剤中の低分子薬の量は、現在許容される量、対象/患者の必要性、およびその他に応じて変化しうる。生体適合性の非水性溶媒に関して、例には、非プロトン性極性溶媒、安息香酸アルキルもしくは安息香酸アリール溶媒、脂質溶媒、プロトン性

10

20

30

40

50

溶媒、またはその混合物が挙げられる。非プロトン性溶媒の非制限的な例には、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルホルムアミド (DMF)、酢酸エチル、n-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルアセトアミド (DMA)、炭酸プロピレン、またはその混合物が挙げられる。しかし、いくつかの例において、本発明の製剤は、上記の溶媒を含める必要はない (すなわち、他の溶媒を用いることができる)。1つの例において、たとえば、製剤は、非水性非プロトン性極性溶媒を含まず、および/または非水性プロトン性溶媒 (たとえば、ポリエチレングリコール (PEG)、プロピレングリコール (PG)、ポリビニルピロリドン (PVP)、メトキシプロピレングリコール (MPEG)、グリセロール、グリコフロール、およびその混合物) を含まない。先に示したように、低分子薬の溶解度の増加によって、より容易でより痛みを伴わない非経口投与を提供する少量の投与量 (ひいては、小さい保存装置および容器) が得られうる。安息香酸アリアルまたは安息香酸アルキル溶媒の非制限的な例には、安息香酸メチル、安息香酸エチル、安息香酸プロピル、RがC12-15アルキル基である安息香酸C12-C15アルキル、RがC16-17脂肪アルコール基である安息香酸C16-17アルキル、および安息香酸ベンジルが挙げられる。脂質の非制限的な例は、グリセロールと酢酸のトリエステルであるトリアセチンである。プロトン性溶媒の非制限的な例には、ポリエチレングリコール (PEG)、プロピレングリコール (PG)、ポリビニルピロリドン (PVP)、メトキシプロピレングリコール (MPEG)、グリセロール、グリコフロール、またはその混合物が挙げられる。ある局面において、製剤は共溶媒を含まないが、他の局面において、製剤は共溶媒を含みうる。1つの例において、製剤は、1種の/1種のみを生体適合性の非水性溶媒 (すなわち、未希釈または純粋型) を含みうる。他の態様において、製剤は、2種、3種、4種、またはそれより多くの生体適合性の非水性溶媒の混合物を含む。なおさらなる局面において、製剤は、非水性溶媒中の低分子薬の溶解を助けるかまたは溶解度を増加させる、共溶媒、塩、および他の成分を除外しうる。例として、製剤は、低分子薬と非水性溶媒 (または非水性溶媒の混合物) からなりうるか、または本質的に低分子薬と非水性溶媒 (または非水性溶媒の混合物) からなり得、それでもなお非経口投与によって対象に直接注射されうる (「から本質的になる」は、本文章の文脈において、非水性溶媒 (または非水性溶媒の混合物 - たとえば、注射可能製剤をさらに保存するために保存剤を含めることができる) における薬物の溶解度を増加させうる他の成分を除外することを意味する)。さらに、本発明の製剤は、非水性または実質的に非水性でありうる (たとえば、重量または体積で10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%未満、またはそれより少ない水)。いくつかの例において、低分子薬は、非水性溶媒中で可溶化される前に、緩衝液の存在下で予め乾燥されている。以下に説明するように、このことは、低分子薬の溶解度を増加させることができる。いくつかの例において、乾燥低分子薬は、水性緩衝液の存在下での低分子薬のpHにほぼ等しいpH記憶を有し、そのため、生体適合性の非水性溶媒中で可溶化される低分子薬のpHは、緩衝液の存在下での低分子薬のpHにほぼ等しくなる。記憶されたpHは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくはそれより高いpHであり得、あるいは1~3、2~4、3~5、4~6、5~7、6~8、7~9、8~10、もしくは9~11の範囲でありうる。ある局面において、緩衝液は、非揮発性緩衝液である (その非制限的な例には、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、またはリン酸緩衝液、またはその混合物が挙げられる)。他の例において、緩衝液は、揮発性緩衝液でありうる。さらに、低分子薬の水分含有量は、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%、0.5重量%未満、またはそれ未満でありうる。ある局面において、製剤は、0.5 mg/mL ~ 約300 mg/mL、10 mg/mL ~ 50 mg/mL、20 mg/mL ~ 50 mg/mL、5 mg/mL ~ 15 mg/mL、または0.5 mg/mL ~ 2 mg/mLの低分子薬を含む。いくつかの例において、低分子薬の量は、400、500、600、700、800、900、1000、2000、または3000 mg/mLまたはそれより多くの量でありうる。本発明の製剤の独自の局面の1つは、製剤が、薬物の高含有量を有しうるが、それでも製剤の投与量は比較的低くなりうる点である (たとえば、0.1 μ l、1 μ l、10 μ l、20 μ l、50 μ l、75 μ l、100 μ l、200 μ l、300 μ l、400 μ l、500 μ l、600 μ l、700 μ l、800 μ l、900 μ l、1 ml、2 ml、または3 mlまたは必要に応じてそれより多くの量 (たとえば、4、5、6、7、8、9、10 ml、またはそれより多く))。ある例において、非経口注射される液体製

10

20

30

40

50

剤の量は、3 mlまたはそれ未満（たとえば、3、2.5、2、1.5、1、0.5、0.1 mlまたはそれ未満）であるか、または0.1 μ l ~ 3 ml、または0.1 μ l ~ 1 μ l、または1 μ l ~ 10 μ l、または10 μ l ~ 1 ml、または0.1 μ l ~ 2.5 mlまたは0.1 μ l ~ 2 ml、または0.1 μ l ~ 1.5 ml、または0.1 μ l ~ 1 ml、または0.1 μ l ~ 0.5 ml、または0.1 μ l ~ 0.1 mlである。本発明の製剤の別の独自の局面は、必要に応じて製剤を溶解または希釈する必要なく、それを容器または装置の中に入れて保存することができ、かつ直ちに非経口注射を行う準備が整いうる点である。装置は、シリンジ、ペン型注射装置、オートインジェクター装置、製剤をポンプで送るまたは投与することができる装置（たとえば、自動または非自動の外部ポンプ、植え込み型ポンプ等）、または灌流バッグでありうる。同様に、追加の成分/薬学的賦形剤も製剤において用いることが企図され、その非制限的な例には、抗酸化剤（例には、アスコルビン酸、システイン、メチオニン、モノチオグリセロール、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸塩、BHT、BHA、パルミチン酸アスコルビル、没食子酸プロピル、またはビタミンEが挙げられる）、キレート剤（例には、EDTA、EGTA、酒石酸、グリセリン、またはクエン酸が挙げられる）、または保存剤（例には、アルキルアルコール、ベンジルアルコール、メチルパラベン、またはプロピルパラベン、またはその混合物が挙げられる）が挙げられる。製剤は、液体剤形、半固体剤形、またはゲル剤形でありうる。以下に考察するように、製剤は、所望の粘度範囲（1つの非制限的な例において、そのような範囲は0.5 ~ 15 cpsでありうる）を有しうる。製剤は、製剤を室温で2ヶ月保存した場合に、製剤中の低分子薬の少なくとも65%が化学的および物理的に安定なままであるか、または製剤を室温で2ヶ月保存した場合に、製剤中の治療用薬剤の少なくとも80%が化学的および物理的に安定なままである製剤でありうる。

【0009】

本発明の1つの特定の局面において、1重量%未満の水分含有量を有するジアゼパムまたはその塩と、生体適合性の非水性溶媒とを含む非経口注射剤のための安定な液体製剤であって、ジアゼパムが非水性溶媒中で可溶化され、製剤の水分含有量が5%w/v未満であり、非経口注射される製剤の量が50 μ l ~ 1000 μ l、またはそのあいだの任意の範囲（たとえば、75 μ l、100 μ l、150 μ l、200 μ l、300 μ l、400 μ l、500 μ l、600 μ l、700 μ l、800 μ l、900 μ l等）である製剤が開示される。先に説明したように、そのような製剤は、密封シリンジ、密封ペン型注射装置、密封オートインジェクター装置、またはポンプからなる群より選択される容器に含まれうる。同様に、先に説明したように、ジアゼパムは、非水性溶媒中で可溶化される前に、緩衝液の存在下で乾燥させることができる。これにより、乾燥ジアゼパムには、水性緩衝液の存在下でのジアゼパムのpHにほぼ等しいpH記憶が提供され、そのため、生体適合性の非水性溶媒中で可溶化されるジアゼパムのpHは、水性緩衝液（たとえば、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、またはリン酸緩衝液、またはその混合物などの上記の非揮発性緩衝液）の存在下でのジアゼパムのpHにほぼ等しくなる。

【0010】

同様に、それを必要とする対象に製剤を非経口投与することによって、本発明の製剤を投与する方法も開示される。投与は、製剤を再構成および/または希釈する必要なく行うことができる。さらに、投与は、シリンジ、ペン型注射装置、オートインジェクター装置、ポンプ、または灌流バッグによって行うことができる。同様に、製剤を、シリンジ、ペン型注射装置、オートインジェクター装置、ポンプ、または灌流バッグにおいて保存することができ、それらを直ちに用いることができる（この場合も、製剤を再構成および/または希釈する必要なく）。さらに、および先に示したように、投与される製剤の量は、必要に応じて、1 μ l、10 μ l、20 μ l、50 μ l、75 μ l、100 μ l、200 μ l、300 μ l、400 μ l、500 μ l、600 μ l、700 μ l、800 μ l、900 μ l、1 ml、2 ml、3 ml、4 ml、5 ml、6 ml、7 ml、8 ml、9 ml、または10 ml、またはそれより多くの量の範囲でありうる。ある局面において、製剤は、室温（およそ20 ~ 25 $^{\circ}$ C）で少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12ヶ月間保存した場合に低分子薬が安定で可溶化されたままである（すなわち、低分子薬の一体化または結晶化がない）製剤である。

10

20

30

40

50

【0011】

本発明のさらなる局面において、本発明の製剤のいずれか1つを、状態、疾患、障害等を処置または予防するために有効な量で、それを必要とする対象に投与する段階を含む、状態、疾患、障害等を処置または予防する方法が開示される。例として、および上記のジアゼパム製剤に関して、そのような製剤は、てんかん発作、特に救急状態での重度の発作を処置するために用いられうる。この例において、方法は、本発明の可溶性で安定なジアゼパム製剤を、発作を処置するために有効な量で、それを必要とする対象に投与する段階を含みうる。上記の投与技術を用いることができる（たとえば、非経口的に、予め充填した容器等）。いくつかの局面において、状態は、不安、筋痙攣、または急発作（たとえば、てんかん発作）でありうる。

10

【0012】

同様に、本発明の安定な製剤の方法も企図される。方法は、低分子薬を得る段階、および溶媒中に低分子薬を溶解するために十分な量の1種または複数種の生体適合性の非水性溶媒を添加する段階を含みうる。方法はさらに、バイアルまたはシリンジ、ペン型注射装置、オートインジェクター装置、ポンプ、または灌流バッグなどの容器に製剤を保存する段階を含みうる。プロセスはさらに、非水性溶媒に添加する前に、緩衝液の存在下で低分子薬を乾燥させる段階を含みうる。より広い局面において、プロセスは、水性環境において限定的なまたは不良な溶解度または安定性を有する任意の低分子薬を調合するために適用されうる。

【0013】

上記で簡単に述べたように、製剤の粘度は、たとえば所望の組成物のタイプ、投与経路、およびその他に応じて、所望の結果を達成するように選択することができることもまた企図される。1つの例において、製剤の粘度は、約0.5 cps ~ 100万cpsをはるかに超えるまで、またはそのあいだで誘導されうる任意の範囲もしくは整数（たとえば、TCスピンドルを25で2.5 rpmで用いてBrookfield Viscometerにおいて測定した場合に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、20000、30000、40000、50000、60000、70000、80000、90000、100000、200000、300000、400000、500000、600000、700000、800000、900000、1000000 cps等）でありうる。しかし、特定の局面において、0.5 cps ~ 約100 cpsまたは約0.5 cps ~ 約15 cpsの粘度範囲を用

20

30

【0014】

本明細書において考察された任意の態様を、本発明の任意の方法または組成物に関して実行することができ、およびその逆もまた同様であることが企図される。さらに、本発明の組成物は、本発明の方法を達成するために用いられうる。

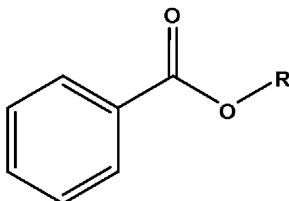
【0015】

「非プロトン性極性溶媒」は、酸性水素を含まず、水素結合ドナーとして作用しない極性溶媒を意味する。非プロトン性極性溶媒の例には、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド（DMF）、酢酸エチル、n-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミド（DMA）、および炭酸プロピレンが挙げられる。

40

【0016】

「安息香酸アルキルまたは安息香酸アリール」とは、以下の化合物を意味する：



式中、Rは、アルキルまたはアリール基である。安息香酸アルキルの例には、安息香酸メチル、安息香酸エチル、安息香酸プロピル、RがC12-C15アルキル基である安息香酸C12-C1

50

5アルキル、およびRがC16-17脂肪アルコール基である安息香酸C16-17アルキルが挙げられる。安息香酸アリーの非制限的な例には、安息香酸ベンジルが挙げられる。

【0017】

「非経口注射」とは、ヒトなどの動物の皮膚または粘膜の1つまたは複数の層の下へのまたは層を通しての注射による低分子薬の投与を意味する。標準的な非経口注射は、動物、たとえばヒト患者の皮下、筋肉内、または皮内領域に行われる。これらの深い位置が標的とされるのは、ほとんどの治療用薬剤を送達するために必要な0.1~3.0 cc (mL)の注射量に適合させるために、比較的浅い皮膚部位と比較して、組織がより容易に拡大するからである。

【0018】

「薬学的に許容される担体」は、動物またはヒトなどの哺乳動物に本発明の薬物化合物を送達するための薬学的に許容される溶媒、懸濁剤、または媒体を意味する。

【0019】

「薬学的に許容される」成分、賦形剤、または構成要素は、妥当な利益/リスク比に釣り合っており、過度の有害な副作用（毒性、刺激、およびアレルギー反応などの）を有することなく、ヒトおよび/または動物と共に用いるために適した成分、賦形剤、または構成要素である。

【0020】

「化学的安定性」は、低分子薬に関して、酸化または加水分解などの化学的経路によって産生される分解産物の形成が許容可能な割合であることを意味する。具体的には、製剤を意図される保存温度（たとえば、室温）で1年間保存後に、または製剤を30 で60%の相対湿度で1年間保存後に、または製剤を40 で75%の相対湿度で1ヶ月間、好ましくは3ヶ月間、およびより好ましくは6ヶ月間保存後に、形成される分解産物が約20%以下である場合、製剤は化学的に安定であると見なされる。

【0021】

「物理的安定性」は、低分子薬に関して、形成される結晶または他の凝集体（たとえば、二量体、三量体等）が許容可能な割合であることを意味する。具体的には、製剤は、製剤をその意図される保存温度（たとえば、室温）で1年間保存後に、または製剤を30 で60%の相対湿度で1年間保存後に、または製剤を40 で75%の相対湿度で1ヶ月間、好ましくは3ヶ月間、およびより好ましくは6ヶ月間保存後に、形成される凝集体が約15%以下である場合、製剤は物理的に安定であると見なされる。

【0022】

「安定な製剤」は、室温で2ヶ月間保存後に少なくとも約65%の化学的および物理的に安定な低分子薬が残っていることを意味する。いくつかの局面において、製剤は、これらの条件下で少なくとも約80%の化学的および物理的に安定な低分子薬を保持する。なおさらに、いくつかの安定な製剤は、滅菌放射線（たとえば、 γ 線、または電子線）照射後に分解を示さない製剤である。

【0023】

「生物学的利用率」は、低分子薬が対象によって製剤から吸収される程度を意味する。

【0024】

「全身性」は、低分子薬の対象への送達または投与に関して、治療用薬剤が、対象の血漿において生物学的に有意なレベルで検出可能であることを意味する。

【0025】

「制御放出」とは、約1時間またはそれより長い期間、好ましくは12時間、またはそれより長い期間にわたって、血中（たとえば、血漿中）濃度が治療範囲内であるが毒性濃度より下であるように維持される速度での低分子薬の放出を意味する。

【0026】

「患者」、「対象」、または「個体」は、哺乳動物（たとえば、ヒト、霊長類、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはモルモット）を意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

「阻害する」、または「減少する」、またはこれらの用語の任意の変化形は、特許請求の範囲および/または明細書において用いられる場合、所望の結果を達成するための任意の測定可能な減少または完全な阻害を含む。

【 0 0 2 8 】

「有効な」、または「処置する」、または「予防する」、またはこれらの用語の任意の変化形は、特許請求の範囲および/または明細書において用いられる場合、所望の、予想される、または意図される結果を達成するために適切であることを意味する。

【 0 0 2 9 】

「約」または「およそ」という用語は、当業者によって理解される意味に近いことと定義され、1つの非制限的な態様において、この用語は、10%以内、好ましくは5%以内、より好ましくは1%以内、および最も好ましくは0.5%以内であると定義される。さらに、「実質的に非水性」とは、水が重量または体積で5%、4%、3%、2%、1%未満、またはそれより少ないことを意味する。

10

【 0 0 3 0 】

特許請求の範囲および/または明細書において「含む」という用語に関連して用いられる場合の「1つ(a)」または「1つ(an)」という用語の使用は、「1つ」を意味しうが、同様に「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは1つより多く」という意味とも矛盾しない。

【 0 0 3 1 】

「含む(comprising)」（ならびに「含む(comprise)」および「含む(comprises)」などの「含む」の任意の形)、「有する(having)」（ならびに「有する(have)」および「有する(has)」などの「有する」の任意の形)、「含む(including)」（ならびに「含む(contains)」および「含む(include)」などの「含む」の任意の形)、または「含有する(containing)」（ならびに「含有する(contains)」および「含有する(contains)」などの「含有する」の任意の形)という用語は、全てを含むかまたは非制限的であり、追加の、列挙されていない要素または方法の段階を除外しない。

20

【 0 0 3 2 】

組成物およびその使用法は、本明細書を通して開示される任意の成分または段階を「含む」、「から本質的になり」、または「からなり」うる。1つの非制限的な局面において、「から本質的になる」という移行句に関して、本明細書において開示される製剤および方法の基本的な新規特徴は、製剤における低分子薬の安定性および溶解度を含む。それゆえ、製剤内の低分子薬の安定性または溶解度に負または正の影響を及ぼしうる成分は、特許請求の範囲が移行句「から本質的になる」を用いる例では、この製剤から除外されるであろう。

30

【 0 0 3 3 】

以下に、本発明の基本的な諸特徴および種々の態様を列挙する。

[1]

(a) 生体適合性の非水性溶媒；および

(b) 非水性溶媒中で可溶化された低分子薬またはその塩

を含む、非経口注射のための安定な液体製剤であって、

10重量%未満の残留水分を含む、非経口注射される液体製剤の量が3 mlまたはそれ未満である、安定な液体製剤。

40

[2]

液体製剤を投薬するための装置内にさらに含まれる、[1]に記載の安定な液体製剤。

[3]

装置が、シリンジ、ペン型注射装置、オートインジェクター装置、外部ポンプもしくは植え込み可能ポンプ、または灌流バッグである、[2]に記載の安定な液体製剤。

[4]

生体適合性の非水性溶媒が、非プロトン性極性溶媒、安息香酸アルキルもしくは安息香

50

酸アリール溶媒、脂質溶媒、プロトン性溶媒、またはその混合物である、[1]～[3]のいずれか一項に記載の安定な液体製剤。

[5]

ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、酢酸エチル、n-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルアセトアミド(DMA)、炭酸プロピレン、またはその混合物である非プロトン性溶媒を含む、[4]に記載の安定な液体製剤。

[6]

非プロトン性溶媒が、DMSO、NMP、またはその混合物である、[5]に記載の安定な液体製剤。

[7]

安息香酸エチル、安息香酸ベンジル、またはその混合物である、安息香酸アリールまたは安息香酸アルキル溶媒を含む、[4]に記載の安定な液体製剤。

[8]

トリアセチンである脂質溶媒を含む、[4]に記載の安定な液体製剤。

[9]

ポリエチレングリコール(PEG)、プロピレングリコール(PG)、ポリビニルピロリドン(PVP)、メトキシプロピレングリコール(MPEG)、グリセロール、グリコフロール、またはその混合物であるプロトン性溶媒を含む、[4]に記載の安定な液体製剤。

[10]

低分子薬がジアゼパムである、[1]～[3]のいずれか一項に記載の安定な液体製剤。

[11]

50 mg/ml～300 mg/mlのジアゼパムを含む、[10]に記載の安定な液体製剤。

[12]

溶媒が、DMSO、NMP、またはその混合物である、[11]に記載の安定な液体製剤。

[13]

5重量%未満の残留水分を含む、[1]～[3]のいずれか一項に記載の安定な液体製剤。

[14]

0.5 mg/mL～750 mg/mLの低分子薬を含む、[1]～[3]のいずれか一項に記載の安定な液体製剤。

[15]

非経口注射される液体製剤の量が、0.1 μl～1 μlである、[1]～[3]のいずれか一項に記載の安定な液体製剤。

[16]

非経口注射される液体製剤の量が、1 μl～10 μlである、[1]～[3]のいずれか一項に記載の安定な液体製剤。

[17]

非経口注射される液体製剤の量が、10 μl～1 mlである、[1]～[3]のいずれか一項に記載の安定な液体製剤。

[18]

対象に液体製剤を非経口注射する段階を含む、それを必要とする対象に[1]に記載の安定な液体製剤を投与する方法。

[19]

液体製剤が投与の前に希釈されない、[18]に記載の方法。

[20]

状態を処置または予防するために有効な量の[1]に記載の安定な液体製剤を、それを必要とする対象に非経口投与する段階を含む、状態を処置または予防する方法。

本発明の他の目的、特色、および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなるであろう。しかし、詳細な説明および例は、本発明の具体的な態様を示しているが、単なる例として示されると理解すべきである。加えて、本発明の主旨および範囲における変更および改

10

20

30

40

50

変は、本発明の詳細な説明から当業者に明らかとなることが企図される。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】表記の溶媒中でのXeriSol（商標）ジアゼパムの皮下注射剤として、またはDiasat直腸ゲルとして、ジアゼパム1 mgを投与した後のラットにおけるジアゼパムの血漿中レベル。曲線は、それ以外であると示している場合を除き、1群5匹を表す。

【発明を実施するための形態】

【0035】

例示的な態様の説明

先に考察したように、非経口投与のための低分子薬の製剤化に関連する問題は十分に報告されている。そのような問題に対する現在の解決策も同様に十分に報告されており、製剤の分野における標準的技法として容認されている。簡単に説明すると、ほとんどの低分子薬の水性環境での溶解度および安定性が低いという事実にもかかわらず、体内で（特に血流において）認容性が高く分散可能である低分子薬の水性製剤を作製しようとするところから問題は始まる。このため、典型的に共溶媒および薬物安定化剤が使用されるが、確実に十分な薬物量が投与されるためには、用量は大量および/または複数回（たとえば、3 mL超）となりうる。さらに、注射前のさらなる再構成および/または希釈段階は、費用がかかり、時間がかかりうる。

【0036】

低分子薬の非経口投与に関連する現在の問題に取り組むために、本発明者らは、広く認められた従来の製剤標準に反する独自のアプローチを提供する。具体的には、本発明者らは、非水性環境において低分子薬を可溶化することにより、得られた製剤が、薬物に関して高度に濃縮されるのみならず（それによって製剤の投与量はより小さくなる）、薬物の安定性および溶解度の増加を提供することを発見した。これによって、次に、再構成または希釈段階を用いることなく、対象に直接注射することができる、より長い貯蔵寿命/保存期間を有する、より安定な製剤が得られる。このため、本発明の製剤は、非経口投与のために直接用いることができる装置に保存することができる。

【0037】

本発明のこれらおよび他の非制限的な局面を以下に記述する。

【0038】

A. 低分子薬

本発明の文脈における「低分子薬」は、対象に所望の、有益な、および/または薬理学的効果をもたらすことができる生物活性化合物（およびその塩）である。これらの「低分子薬」は、有機または無機化合物であるが、それらはポリマー（たとえば、ペプチド、タンパク質、ポリペプチド、炭水化物、および核酸）ではない。それゆえ、本発明の文脈における低分子薬はポリマー化合物ではない。典型的に、低分子薬は、およそ1000ダルトン未満の分子量を有する。ある低分子薬は、それらが水の存在下ですます不安定であるという点において「水分感受性」である。同様に、低分子薬に関して用いることができる塩も、当業者に公知であり、無機酸、有機酸、無機塩基、または有機塩基との塩を含む。

【0039】

本発明の文脈において用いることができるいくつかのクラスの低分子薬の非制限的な例には、ベンゾジアゼピン、カテコラミン、および「トリプタン類」が挙げられる。実施例に示されるように、1つのそのような薬物であるジアゼパムは、非水性溶媒でのその安定性および溶解度の増加によって証明されるように、本発明の文脈において奏功することが示されている。他の非制限的な例には、エピネフリン、スマトリプタン、ノバントロン、低分子化学療法剤（たとえば、ミトキサントロン）、低分子コルチコステロイド（たとえば、メチルプレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、低分子免疫抑制剤（たとえば、アザチオプリン、クラドリピン、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート）、低分子抗炎症剤（たとえば、サリチル酸、アセチルサリチル酸、ジフルニサル、コリンマグネシウムトリサリチル酸、サリチラート、ベノリラート、フルフェナム酸、メフ

10

20

30

40

50

エナム酸、メクロフェナム酸、トリフルム酸 (triflumic acid)、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、アルクロフェナク、フェンチアザク、イブプロフェン、フルルピプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、フェンブフェン、スプロフェン、インドプロフェン、チアプロフェン酸、ベノキサプロフェン、ピルプロフェン、トルメチン、ゾメピラク、クロピナック、インドメタシン、サリンダック、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アザプロパゾン、フェブラゾン、ピロキシカム、イソキシカム)、神経障害を処置するために用いられる低分子(たとえば、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、タクリン、ドネピジル、メトリホナート、リバスチグミン、セレギリン、イミプラミン、フルオキセチン、オランザピン、セルチンドール、リスペリドン、バルプロ酸セミナトリウム、ガバペンチン、カルバマゼピン、トピラメート、フェニトイン)、癌を処置するための低分子(たとえば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、テモゾロミド、イマチニブ、ボルテゾミブ)、スタチン(たとえば、アトルバスタチン、アムロジピン、ロスバスタチン、シタグリブチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン)、および他のタキサン誘導体、結核を処置するために用いられる低分子(たとえば、リファンピシン)、低分子抗真菌剤(たとえば、フルコナゾール)、低分子抗不安剤、および低分子抗痙攣剤(たとえば、ロラゼパム)、低分子抗コリン作動薬(たとえば、アトロピン)、低分子 - アゴニスト薬(たとえば、硫酸アルブテロール)、低分子肥満細胞安定化剤、およびアレルギーを処置するために用いられる低分子薬(たとえば、クロモリンナトリウム)、低分子麻酔剤および低分子抗不整脈剤(たとえば、リドカイン)、低分子抗生物質(たとえば、トブラマイシン、シプロフロキサシン)、低分子抗偏頭痛薬(たとえば、スマトリプタン)、および低分子抗ヒスタミン剤(たとえば、ジフェンヒドラミン)が挙げられる。

10

20

【0040】

上記の薬物の各々は周知であり、広く多様な販売元から購入することができる。さらに、投与製剤中の低分子薬の量は、現在容認される量、対象/患者の必要性(たとえば、年齢、健康、体重、症状の性質および程度)およびその他に応じて変化しうる。本発明の製剤中の低分子薬の溶解度および安定性の増加を考慮すれば、本発明の文脈における独自性は、投与量を減少させることができる点、および化合物の濃縮液体調製物を予め作製して保存することができる点である。

30

【0041】

B. 生体適合性の非水性溶媒

本発明の文脈における「生体適合性の非水性溶媒」は、実質的に水がないか完全に水がない、低分子薬を可溶化することができる溶媒を意味する。溶媒はまた、妥当な利益/リスク比に釣り合っており、過度の有害な副作用(毒性、刺激、およびアレルギー反応など)がなく、ヒトまたは動物と共に用いるために適しているという点において生体適合性である。

【0042】

いくつかの適した生体適合性の非水性溶媒の非制限的な例には、非プロトン性極性溶媒、安息香酸アルキルまたは安息香酸アリール、および脂質が挙げられる。非プロトン性極性溶媒の例には、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、酢酸エチル、n-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルアセトアミド(DMA)、炭酸プロピレン、およびその混合物が挙げられる。安息香酸アルキル溶媒の非制限的な例には、安息香酸メチル、安息香酸エチル、安息香酸プロピル、RがC12-15アルキル基である安息香酸C12-C15アルキル、RがC16-17脂肪アルコール基である安息香酸C16-17アルキルが挙げられる。安息香酸アリールの非制限的な例には、安息香酸ベンジルが挙げられる。脂質の非制限的な例は、グリセロールと酢酸のトリエステルであるトリアセチンである。

40

【0043】

上記の非水性溶媒の各々は周知であり、広く多様な販売元から購入することができる。

【0044】

50

C. pH記憶

本発明の非水性溶媒の局面に加えて、本発明者らはまた、製剤内の低分子薬をさらに安定化するために用いることができるさらなる処理段階を発見した。具体的には、低分子薬を非揮発性緩衝液と混合した後、乾燥させると低分子薬粉末を得ることができる。薬物は、ある結合の状態では加水分解に対して感受性があることから、本発明の製剤において非揮発性緩衝液を用いることは、その化学的安定性に有益な影響を及ぼすと考えられる。このプロセス段階の結果は、製剤を非水性溶媒中で再構成した後に、低分子薬の「pH記憶」が作製されることである。

【0045】

具体的には、低分子薬の「pH記憶」とは、薬物を緩衝水溶液（たとえば、非揮発性緩衝液）から乾燥した後に得られる電荷プロファイル（プロトン化状態）のことである。薬物のプロトン化状態、従って溶解度および安定性は、水分が非常に低いかまたはゼロの非水性溶媒中では、乾燥前の薬物溶液の水性pHおよび用いられる乾燥条件によって影響を受ける。同様に、非荷電薬物の安定性は、水溶液中のpH、従って乾燥状態または非水性溶媒中でのpH記憶によって影響を受ける。薬物を、酸性および塩基性成分の両方が非揮発性である緩衝種において乾燥させる場合、乾燥した薬物のpH記憶は、非揮発性緩衝液中での薬物のpHとほぼ等しいと考えられる。たとえば、Enzymatic Reactions in Organic Media, Koskinen, A.M. P., and Klibanov, A.M., eds., Springer (1996)を参照されたい。さらに、薬物を乾燥させる緩衝水溶液（たとえば、非揮発性緩衝液）のpHは、乾燥した薬物をその後非水性溶媒（たとえば、非プロトン性極性溶媒）中で再構成した場合に、それによって最適な薬物の安定性、最大の溶解度、および最少の分解が得られる薬物のpH記憶を生じるように最適化することができる。多くの非水性溶媒が交換可能なプロトンを有しないことに注目すべきである。それゆえ、乾燥させた薬物をそのような溶媒中で再構成すると、再構成された製剤中の薬物は、溶解度および安定性の特徴に関して最適なpH記憶を維持すると考えられる。特定の態様において、製剤中の薬物は、最大の安定性/最少の分解が確実に得られるように、約2.0~3.0のpH記憶を有すると考えられる。他の態様において、製剤中の薬物は、最大の安定性/最少の分解が確実に得られるように、約3.0~5.0のpH記憶を有すると考えられる。なお他の態様において、薬物は、最大の安定性/最少の分解が確実に得られるように、約4.0~6.0のpH記憶を有すると考えられる。なお他の態様において、薬物は、最大の安定性/最少の分解が確実に得られるように、約6.0~11.0のpH記憶を

【0046】

薬物のpH記憶は、いくつかの方法で測定することができる。1つの方法において、薬物のpH記憶は、乾燥させた薬物を非緩衝水中で再構成する段階、およびpH試験紙または校正されたpH電極などのpH指示器によって、再構成された薬物のpHを測定する段階によって測定される。または、薬物のpH記憶は、非水性溶媒に少なくとも20%の水を添加する段階、およびpH指示器によってpHを測定する段階によって、非水性溶媒中で再構成されている薬物に関して決定することができる。たとえば、Baughman and Kreevoy, "Determination of Acidity in 80% Dimethyl Sulfoxide-20% Water," Journal of Physical Chemistry, 78 (4):421-23 (1974)を参照されたい。非プロトン性極性溶媒-水溶液中のpHの測定は、小さい補正（すなわち、前記Baughman and Kreevoyにより、0.2 pH単位以下）を必要としうる。

【0047】

上記に関連して、本明細書において記述される製剤において有用である非揮発性緩衝液は、最大の安定性/最少の分解のpHを確立するために役立つと共に乾燥薬物粉末から残留含有水分を除去するために役立つ緩衝液である。非揮発性緩衝液は、乾燥/凍結乾燥時に、水に類似する様式で蒸発することがない緩衝液を含む。適した非揮発性緩衝液は、たとえば、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、およびリン酸緩衝液を含む。1つの好ましい態様において、非揮発性緩衝液はグリシン緩衝液またはクエン酸緩衝液である。

【0048】

前述のプロセスにおいて、非揮発性緩衝液による薬物化合物の乾燥は、噴霧乾燥技術、フリーズドライ技術、または凍結乾燥技術を用いて行うことができる。噴霧乾燥技術は当業者に周知である。噴霧乾燥は、ノズルスピンディスクまたは他の装置による1種または複数種の固体（たとえば、治療用薬剤）を含む溶液の噴霧化段階の後に、液滴から溶媒を蒸発させる段階を含む。その結果得られた粉末の性質は、初期溶質濃度、産生された液滴のサイズ分布、および溶質除去速度を含むいくつかの変数の関数である。産生された粒子は、溶媒が除去される速度および条件に応じて、結晶および/または非晶質固体からなる主要な粒子の凝集体を含みうる。

【0049】

薬物の超微細粉末を調製するための噴霧乾燥プロセスは、たとえば、米国特許第6,051,256号に記述される。フリーズドライ手法は、当技術分野において周知であり、たとえば米国特許第4,608,764号および米国特許第4,848,094号に記述される。噴霧フリーズドライプロセスは、たとえば米国特許第5,208,998号に記述される。他の噴霧乾燥技術は、たとえば米国特許第6,253,463号；第6,001,336号；第5,260,306号；ならびにPCT国際公開公報WO 91/16882およびWO 96/09814に記述される。

【0050】

凍結乾燥技術は、当業者に周知である。基本的に、凍結乾燥は、産物が凍結状態で真空下（真空下での氷の昇華）および軽度の加熱による乾燥下に存在するあいだに起こる脱水技術である。これらの条件は、産物を安定化させて、酸化および他の分解プロセスを最小限にする。フリーズドライの条件により、低温でのプロセスの実行が可能となり、それによって、熱に不安定な産物を保存することができる。フリーズドライの段階は、前処置、凍結、一次乾燥、および二次乾燥を含む。前処置は、凍結前に産物を処置する任意の方法を含む。これは、産物を濃縮する段階、製剤の変更（すなわち、安定性を増加させるためおよび/または処理を改善するための構成要素の追加）、高蒸気圧溶媒の減少または表面積の増加を含みうる。前処置法は、凍結濃縮、溶液相濃縮、および具体的に製剤の外観を保存するためまたは反応性の製剤の溶解保護を提供するための製剤化を含み、たとえば、米国特許第6,199,297号に記述される。「標準的な」凍結乾燥条件は、たとえば米国特許第5,031,336号、および"Freeze Drying of Pharmaceuticals" (DeLuca, Patrick P., J. Vac. Sci. Technol, Vol. 14, No. 1, January/February 1977)；および"The Lyophilization of Pharmaceuticals: A Literature Review" (Williams, N. A., and G. P. Polli, Journal of Parenteral Science and Technology, Vol. 38, No. 2, March/April 1984)に記述される。

【0051】

ある局面において、残留水分を含む密度の高いケーキを形成するために、凍結乾燥サイクルは、集塊のコラプスを誘導するために部分的に治療用薬剤の製剤のガラス転移温度（ T_g ）より上で行われうる。他の態様において、粒子の完全な乾燥を得るために、凍結乾燥サイクルは、コラプスを回避するためにガラス転移温度より下で行われる。

【0052】

D. 製剤の水分含有量

本発明の製剤の追加の重要な局面は、先に記述した非水性溶媒を用いることにより、それらが低い水分含有量を有する点である。このことは、製剤および低分子薬の双方に対して追加の安定性を提供する。例として、本発明の安定な製剤は、製剤の重量または体積の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.25%、0.1%、0.05%、0.025%、0.01%未満から0%の水分含有量を有しうる。いくつかの例において、製剤は、製剤中に重量または体積の約0.01%～約3%、約0.01%～約2%、約0.01%～約1.5%、または約0.01%～約1%の水を含む。

【0053】

E. 用量

薬物の任意の適した用量を、本発明の製剤を用いて投与することができる。投与される用量は、当然、特定の薬物、塩、またはその組み合わせの薬理学的特徴；対象の年齢、健

10

20

30

40

50

康、または体重；症状の性質および程度；治療用薬剤および患者の代謝の特徴、併用処置の種類；処置の回数；または所望の効果などの公知の要因に応じて変化すると考えられる。一般的に、薬物は、製剤中で、約0.5 mg/mL～約3000 mg/mLの範囲の量で、または製剤中の薬物の溶解度の上限までの量で存在する。いくつかの態様において、薬物は、製剤中に約10 mg/mL～約50 mg/mLの範囲の量で存在する。他の態様において、薬物は、製剤中に約20 mg/mL～約50 mg/mLの範囲の量で存在する。さらに他の態様において、薬物は、製剤中に約5 mg/mL～約15 mg/mLの範囲の量で存在する。なお他の態様において、薬物は、製剤中に約0.5 mg/mL～約2 mg/mLの範囲の量で存在する。この場合も、薬物の用量を、用いられる薬物、および処置される疾患、障害、または状態に応じて変化させることができ、かつ製剤中の薬物濃度が薬物の溶解度、用量、および投与法に応じて変化することは当業者に容易に明らかとなるであろう。

10

【0054】

F. 追加の成分 / 薬学的賦形剤

本発明の製剤は、低分子薬および生体適合性の非水性溶媒にとって十分であり、有用であるが（実施例1、表1～2を参照されたい）、処方者が所望の触覚特性、粘度範囲を有するようにさらに発展させるために、あるいは薬物活性をさらに保護するために、製剤は、追加の成分 / 薬学的賦形剤を含みうる。例として、製剤は、さらに、抗酸化剤（その非制限的な例には、アスコルビン酸、システイン、メチオニン、モノチオグリセロール、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸塩、BHT、BHA、パルミチン酸アスコルビル、没食子酸プロピル、またはビタミンEまたはその任意の組み合わせが挙げられる）；キレート剤（その非制限的な例には、EDTA、EGTA、酒石酸およびその塩、グリセリン、ならびにクエン酸およびその塩が挙げられる）；および / または保存剤（その非制限的な例には、アルキルアルコール、ベンジルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、およびその混合物が挙げられる）のうち任意の1種、またはその任意の組み合わせ、または全てを含みうる。さらに、本発明の製剤はまた、非水性プロトン性溶媒（その非制限的な例には、ポリエチレングリコール（PEG）、プロピレングリコール（PG）、ポリビニルピロリドン（PVP）、メトキシプロピレングリコール（MPEG）、グリセロール、グリコフロール、およびその混合物が挙げられる）を含みうる。

20

【0055】

G. キット / 容器

キットもまた、本発明のある局面において用いられることが企図される。例として、本発明の製剤を、キットに含めることができる。キットは、容器を含みうる。1つの局面において、例として、製剤を再構成または希釈する必要なく、製剤は、対象に非経口投与する準備が整った容器に含まれる。すなわち、投与される製剤を、容器に含めることができ、必要に応じて容易に用いることができる。容器は装置でありうる。装置は、シリンジ、ペン型注射装置、オートインジェクター装置、製剤をポンプで押し出すまたは投与することができる装置（たとえば、自動または非自動の外部ポンプ、植え込み可能ポンプ等）、または灌流バッグでありうる。適したペン型 / オートインジェクター装置は、Becton-Dickinson, Swedish Healthcare Limited (SHL Group)、Ypsomed Ag、およびその他が製造するペン型 / オートインジェクション装置を含むがこれらに限定されるわけではない。適したポンプ装置は、Tandem Diabetes Care, Inc.、Delsys Pharmaceuticals、およびその他が製造するポンプ装置を含むがこれらに限定されるわけではない。

30

40

【0056】

または、本発明のキットは、多数の容器または容器内での多数の区画を含みうる。各容器または多数の区画は、例として生体適合性の非水性溶媒および低分子薬を個別に保存するために使用される。次いで、必要であれば、溶媒および薬物を共に混合して、直ちに投与するか、または必要に応じてしばらく保存することができる。

【実施例】

【0057】

本発明を、具体的な例によってより詳細に記述する。以下の実施例は、説明目的のため

50

に提供され、本発明をいかなる手法でも制限しないことが意図される。当業者は、重要でない多様なパラメータを変化させるかまたは修飾することができ、それでも本質的に同じ結果を生じることを容易に認識するであろう。

【0058】

実施例1

(生体適合性の非水性溶媒中でのジアゼパムの溶解度および安定性)

低分子抗不安/抗痙攣剤であるジアゼパム (MW = 284.7 g/mol ; 無水、Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 粉末を、様々な生体適合性の非水性溶媒と、溶解しなくなるまで50 mgずつ増加させて混合した。この溶解方法でのジアゼパムの最大溶解度をこのように決定して、これらの濃度での20 mg用量に対応する注射量と共に表1に示す。

【0059】

【表1】

溶媒	溶解度 (mg/ml)	溶解度	注射量 (μ l) (20 mg)
NMP	535	容易に可溶	37.4
DMSO	125	容易に可溶	160
70:30 DMSO:NMP	100*	容易に可溶	200
安息香酸ベンジル	125	容易に可溶	160
トリアセチン	50	可溶	400
PEG 300	50	可溶	400

* 試験した最高濃度。DMSOおよびNMP単独中でのジアゼパムの溶解度に基づくと、この値は、少なくとも125 mg/mlであると予想される。

【0060】

表2は、表1および以下の表で用いる溶解度の定義を提供する。

【0061】

【表2】

	溶質1部に対する溶媒の部数	溶解度の範囲 (g/ml)	溶解度 (mg/ml)
非常に可溶	<1	>1	>1000
容易に可溶	1-10	0.1-1.0	100-1000
可溶	10-30	0.03-0.1	30-100
若干可溶	30-100	0.01-0.03	10-30
わずかに可溶	100-1000	0.001-0.01	1-10
非常にわずかに可溶	1000-10000	0.0001-0.001	0.1-1
実質的に不溶 または 不溶	>10000	<0.0001	<0.1

【0062】

ジアゼパム溶液を様々な濃度で調製して、1ヶ月または6ヶ月間の安定性に関して評価した。表3の溶液は、溶解度試験の試料を希釈することによって調製して周囲温度でガラスバイアルに保存し、表4の溶液は、以下のプロセスを用いて調製して安定性チャンバーに入れたシリンジ中で保存した：

(1) その表記の割合 (v/v) で任意の混合溶媒 (たとえば、70 : 30 のDMSO : NMP) を調製して混合する。

(2) 50または100 mg/mLの最終濃度とするのに適切なジアゼパム粉末の重量を量り取る。

(3) 磨りガラスのストッパーを備えたガラス製のメスフラスコ中で、最終量およそ70%の溶媒中にジアゼパム粉末を溶解する。

- (a) 溶液を攪拌または超音波処理する。
 (b) 必要な溶解時間は20分未満である。
 (4) 最終溶液量にするために残りの溶媒を加える。
 (5) フラスコに栓をして少なくとも10回上下させて混合する。
 (6) RP-HPLCによって薬物の含有量および純度を確認する。

【 0 0 6 3 】

調製された溶液は全て、肉眼での検分では透明なままであり、表3に示される最高濃度溶液においては10日後でも倍率100倍での光学顕微鏡によって結晶は観察されなかった。薬物含有量および純度を、妥当性確認済みのUSP RP-HPLC法を用いて評価した。微粒子が存在しないことは、可視光光学顕微鏡を用いて630 nmでの透過率を測定して評価した。これらのデータを表3および4に詳述する。

10

【 0 0 6 4 】

【表 3】

溶媒 (ジアゼパム濃度) (mg/ml)	純度 (%)			透過率 (%)
	2週間	3週間	1ヶ月	1ヶ月
NMP (200/100/50)	99.73 / NA / NA	99.84 / 99.85 / 99.86	99.87 / 99.88 / 99.9	NA / 100 / 99.8
DMSO (125/100/50)	99.81 / NA / NA	99.76 / 99.79 / 99.80	99.8 / 99.83 /99.85	99.5 / NA / 100
安息香酸ベンジル (125/100/50)	99.89 / NA / NA	99.88 / 99.90 / 99.85	99.91 / 99.91 / 99.86	100 / 99.8 / 100
70:30 DMSO:NMP (50)	NA	99.78	99.87	99.5

20

【 0 0 6 5 】

【 表 4 】

製剤溶液	ジアゼパム濃度 (mg/ml)	安定性の月数	25°C/60% 相対湿度				40°C/75% 相対湿度			
			実際のジアゼパム濃度 (mg/ml)	薬物含有量 (%)	純度 (%)	透過率 (630 nm)	実際のジアゼパム濃度 (mg/ml)	薬物含有量 (%)	純度 (%)	透過率 (%)
DMSO	50	T=0	51.5	103.0%	100.00%	99.8	51.5	103.0%	100.00%	99.8
		1	48.9	97.8%	99.88%	99.8	50.8	101.6%	99.47%	100.0
		3	50.9	101.7%	100.00%	100.0	49.2	98.3%	100.00%	100.0
		6	48.2	96.3%	100.00%	100.0	48.9	97.8%	100.00%	100.0
		T=0	102.4	102.4%	100.00%	99.8	102.4	102.4%	100.00%	99.8
		1	99.6	99.6%	99.86%	100.0	99.2	99.2%	99.63%	100.0
	100	3	99.7	99.7%	100.00%	99.8	98.7	98.7%	99.99%	99.8
		6	98.7	98.7%	100.00%	99.8	81.0	81.0%	100.00%	100.0
		T=0	51.1	102.1%	99.80%	100.0	51.1	102.1%	99.80%	100.0
		1	50.4	100.8%	99.97%	100.2	50.9	101.8%	99.95%	100.0
		3	50.5	101.0%	99.97%	100.0	50.1	100.1%	99.94%	100.0
		6	50.4	100.8%	99.94%	100.0	101.6	101.6%	99.96%	100.0
NMP	50	T=0	104.3	104.3%	100.00%	99.8	104.3	104.3%	100.00%	99.8
		1	102.4	102.4%	99.73%	99.8	103.2	103.2%	99.42%	100.0
		3	103.1	103.1%	99.98%	99.8	104.0	104.0%	99.96%	99.8
		6	103.3	103.3%	99.98%	99.5	103.5	103.5%	99.95%	99.8
		T=0	52.1	104.2%	99.99%	100.0	52.1	104.2%	99.99%	100.0
		1	51.1	102.1%	99.96%	100.5	50.1	100.3%	99.87%	100.0
	100	3	51.4	102.7%	99.99%	100.0	47.8	95.6%	99.99%	99.8
		6	51.0	102.0%	100.00%	99.5	49.2	98.3%	99.98%	99.8
		T=0	103.6	103.6%	99.99%	100.0	103.6	103.6%	99.99%	100.0
		1	101.2	101.2%	99.83%	100.5	102.5	102.5%	99.84%	100.7
		3	102.3	102.3%	99.99%	99.8	102.3	102.3%	99.97%	99.8
		6	100.8	100.8%	100.00%	99.8	98.7	98.7%	99.97%	99.5
70 DMSO/30 NMP	50	T=0	50.4	100.7%	99.86%	99.5	50.4	100.7%	99.86%	99.5
		1	50.3	100.6%	99.99%	100.0	50.2	100.4%	99.97%	99.5
		3	50.8	101.6%	99.97%	100.0	50.5	100.9%	99.96%	100.0
		6	50.1	100.1%	99.97%	100.0	50.0	100.0%	99.96%	100.0
		T=0	101.8	101.8%	100.00%	99.3	101.8	101.8%	100.00%	99.3
		1	100.0	100.0%	99.50%	100.0	100.9	100.9%	99.75%	99.5
	100	3	100.8	100.8%	99.98%	99.9	103.1	103.1%	99.97%	99.8
		6	91.2	91.2%	99.97%	99.1	105.5	105.5%	99.98%	99.1
		T=0	51.5	103.0%	100.00%	99.8	51.5	103.0%	100.00%	99.8
		1	48.9	97.8%	99.88%	99.8	50.8	101.6%	99.47%	100.0
		3	50.9	101.7%	100.00%	100.0	49.2	98.3%	100.00%	100.0
		6	48.2	96.3%	100.00%	100.0	48.9	97.8%	100.00%	100.0
安息香酸ベンジル	50	T=0	102.4	102.4%	100.00%	99.8	102.4	102.4%	100.00%	99.8
		1	99.6	99.6%	99.86%	100.0	99.2	99.2%	99.63%	100.0
		3	99.7	99.7%	100.00%	99.8	98.7	98.7%	99.99%	99.8
		6	98.7	98.7%	100.00%	99.8	81.0	81.0%	100.00%	100.0
		T=0	51.1	102.1%	99.80%	100.0	51.1	102.1%	99.80%	100.0
		1	50.4	100.8%	99.97%	100.2	50.9	101.8%	99.95%	100.0
	100	3	50.5	101.0%	99.97%	100.0	50.1	100.1%	99.94%	100.0
		6	50.4	100.8%	99.94%	100.0	101.6	101.6%	99.96%	100.0
		T=0	104.3	104.3%	100.00%	99.8	104.3	104.3%	100.00%	99.8
		1	102.4	102.4%	99.73%	99.8	103.2	103.2%	99.42%	100.0
		3	103.1	103.1%	99.98%	99.8	104.0	104.0%	99.96%	99.8
		6	103.3	103.3%	99.98%	99.5	103.5	103.5%	99.95%	99.8
安息香酸ベンジル	50	T=0	52.1	104.2%	99.99%	100.0	52.1	104.2%	99.99%	100.0
		1	51.1	102.1%	99.96%	100.5	50.1	100.3%	99.87%	100.0
		3	51.4	102.7%	99.99%	100.0	47.8	95.6%	99.99%	99.8
		6	51.0	102.0%	100.00%	99.5	49.2	98.3%	99.98%	99.8
		T=0	103.6	103.6%	99.99%	100.0	103.6	103.6%	99.99%	100.0
		1	101.2	101.2%	99.83%	100.5	102.5	102.5%	99.84%	100.7
	100	3	102.3	102.3%	99.99%	99.8	102.3	102.3%	99.97%	99.8
		6	100.8	100.8%	100.00%	99.8	98.7	98.7%	99.97%	99.5
		T=0	50.4	100.7%	99.86%	99.5	50.4	100.7%	99.86%	99.5
		1	50.3	100.6%	99.99%	100.0	50.2	100.4%	99.97%	99.5
		3	50.8	101.6%	99.97%	100.0	50.5	100.9%	99.96%	100.0
		6	50.1	100.1%	99.97%	100.0	50.0	100.0%	99.96%	100.0
安息香酸ベンジル	100	T=0	101.8	101.8%	100.00%	99.3	101.8	101.8%	100.00%	99.3
		1	100.0	100.0%	99.50%	100.0	100.9	100.9%	99.75%	99.5
		3	100.8	100.8%	99.98%	99.9	103.1	103.1%	99.97%	99.8
		6	91.2	91.2%	99.97%	99.1	105.5	105.5%	99.98%	99.1
		T=0	51.5	103.0%	100.00%	99.8	51.5	103.0%	100.00%	99.8
		1	48.9	97.8%	99.88%	99.8	50.8	101.6%	99.47%	100.0

表4の製剤をシリンジ（たとえば、Daikyo Crystal Zenithシリンジ）に入れた。シリンジに充填するために、製剤500 µlを、針用キャップを備えたシリンジに入れた。長い（1 1/2インチの）20ゲージ針を、シリンジ筒の内壁に沿って入れて、プランジャーが針の先端を通過するまでプランジャーを筒の中で下向きに押した。これによって、試料をシリンジから押し出すことなく空気を逃がすことができた。シリンジから放出された製剤の薬物含有量（RP-HPLC）、純度（RP-HPLC）、および透過率（630 nmでの）を決定するために、充填したシリンジの放出試験を行った。2つの製剤を除き、放出試料は全て、100.1%～105.2%の標的薬物含有量を有し、純度は少なくとも99.97%であり、透過率は少なくとも99.3%であった。

【0067】

実施例2

（ジアゼパム製剤の薬物動態）

直腸内投与ジアゼパムゲル（Diastat、普及している急発作の在宅処置）の対照製剤と比較して、ジアゼパムの4つの濃縮皮下（SC）調製物のラットにおける薬物動態（PK）プロファイルを確立するための試験を行った。簡単に説明すると、頸静脈にカニューレを挿入した（JVC）雌性Sprague-Dawley系ラット5匹に、液体ジアゼパム試験製剤10 µlをSC注射によって投与、あるいは、ポジティブディスプレイメントピペットを利用して対照調製物200 µlを直腸内に投与した。動物を12時間絶食させ、Diastat投与前にグリセリンの少量の直腸内適用を利用して、対照動物における排便および薬物製剤の押し出しを最小限にした。全血試料を、薬物投与後0（投与前）、3、6、9、12、20、30、45分、1、1.5、2、3および4時間に、抗凝固剤EDTAカリウムを予め充填した遠心チューブに採取した。ジアゼパムの血漿中濃度を、以下に記述するように分析した。結果を図1に示す。前臨床試験は、Southwest Bio-Labs（Las Cruces, NM）において行われた。試験設計を表5に要約する。

【0068】

【表5】

群番号	1群あたりのラット数	試験製品／製剤	投与量 (µl)	投与経路	標的用量 (mg/ラット)	試料採取時点*
1	5	Diastat 直腸ゲル ^a (対照)	200	直腸	1	薬物投与後 0（投与前）、 3、6、9、12、 20、30、45分； 1、1.5、2、3、 および4時間
2	5	XeriSol(商標)ジアゼパム DMSO	10	SC	1	
3	5	XeriSol(商標)ジアゼパム DMSO:NMO 70:30	10	SC	1	
4	5	XeriSol(商標)ジアゼパム NMP	10	SC	1	
5	5	XeriSol(商標)ジアゼパム 安息香酸ベンジル	10	SC	1	

^a Diastat直腸ゲルは、充填済みの単位用量の直腸送達システムとして提供される非滅菌ジアゼパムゲルである。Diastat直腸ゲルは、5 mg/mLジアゼパム、プロピレングリコール、エチルアルコール（10%）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、安息香酸ナトリウム、ベンジルアルコール（1.5%）、安息香酸および水を含み、pHは6.5～7.2である。

【0069】

試験計画からいくつかの顕著な逸脱が見られた。頸静脈カニューレは、試験担当者によっていくつかの問題を呈し、試験の期間中、開口を維持しなかった。そのため、いくつかの血液採取は、数分遅れた（各々の実際の採血時間は試験担当者が記録した）。JVCに関する問題により、XeriSol（商標）群の各々の動物は、様々な時点で後眼窩静脈叢からの血液採

10

20

30

40

50

取を必要とした。完全なカニューレの不良（代わりの後眼窩採血の前に）のために、DiastatおよびXeriSol（商標）DMSO群における各1匹の動物を試験から除外した。実際の採血時間を用いて、個々の動物の時間-濃度曲線を作成して、そこから薬理学的パラメータを得た。

【0070】

ジアゼパムの血漿中濃度は、ICON Development Solutions, LLC (Whitesboro, NY) において測定した。ICONは、ラット血漿中のジアゼパムのアッセイに関して妥当性確認済みのLC/MS/MS法を用いた。前臨床試験を行う場所で試料を凍結して、ドライアイス中でICONに輸送した。投与後の、ほぼ計画通りの間隔での、全ての群に関する平均ジアゼパム濃度を図1に示す。

10

【0071】

薬物動態パラメータを、各個々の動物から計算して、処置群ごとに平均した。標準的なノンコンパートメント解析法を利用して、 C_{max} （ジアゼパムの最高濃度）、 T_{max} （用量の投与を基準として C_{max} が観察された時間）、およびAUC（0分から240分までのジアゼパムの濃度対時間曲線下面積）に関する計算を行った。加えて、パラメータ $T_{1/2max}$ （最高濃度の半分の濃度が観察された時間）を計算した。このパラメータは、 C_{max} が広いピーク内で起こる場合、またはいくつかの群において観察されるように、 C_{max} 付近のレベルに急速に到達した後維持される場合に有用である。 $T_{1/2max}$ は、曲線の初回吸収相で直線回帰を行うことによって、等式 $T_{1/2max} = [(0.5 \times C_{max}) - (y切片)] / 勾配$ を用いて得た。SAS統計学ソフトウェアを用いて薬物動態パラメータの分析を行った。試験終了時、XeriSolジアゼパム製剤のクリアランスが不完全であったために、生物学的同等性を決定することができなかった。データを表6に示す。

20

【0072】

【表6】

群	C_{max} (ng/mL)	曲線下面積	T_{max} (分)	$T_{1/2max}$ (分)
Diastat	285.00 (44.10)	10380 (5233)	4.5 (1.7)	1.9 (0.4)
NMP	378.34 (467.53)	31719 (16921)	8.0 (4.2)	3.6 (1.8)
DMSO	89.28 (34.55)	13936 (2591)	129.8 (127.6)	5.1 (3.1)
DMSO/NMP	92.90 (35.20)	14967 (5989)	100.2 (127.6)	3.0 (1.0)
安息香酸ベンジル	22.06 (15.61)	4093 (3332)	204.0 (80.5)	N/A

30

【0073】

これらのデータは、XeriSol（商標）群において、製剤の有効性の順序が、NMP > NMP : DMSO > DMSO > 安息香酸ベンジルであることを示唆している。XeriSol（商標）製剤の中で、NMPは、最も好ましいPKプロファイルを有し、かつDiastat対照と最も同等であることが明白である。安息香酸ベンジルを除く全てのXeriSol（商標）製剤は、Diastatと比較して増加したAUCを有するが、XeriSol（商標）製剤のうち3つは、Diastatの C_{max} の3分の1に達しなかった。一方、XeriSol（商標）NMPは、Diastatの C_{max} を33%超えている。Diastatは全ての群の中で最も小さい T_{max} を有したが、XeriSol（商標）製剤は比較的短時間でジアゼパム血漿中濃度を上昇させ、この場合も安息香酸ベンジルは例外であった。XeriSol（商標）NMPを除く全ての製剤に関して T_{max} が大きいのが、これは、経時的变化の初期に達成された濃度に近い（またはわずかに上の）ジアゼパムの持続的血漿中濃度によるアーチファクトであることが、 $T_{1/2max}$ からわかる（ C_{max} に達したのが動物1例のみであったことから、安息香酸ベンジルに関して $T_{1/2max}$ を計算しなかった；ジアゼパム血漿中濃度は、他の4匹の動物では持続的に増加した）。

40

【0074】

XeriSol（商標）製剤間で C_{max} が異なることは、 C_{max} の傾向が溶媒中のジアゼパムの溶

50

解度の傾向に従うことから、溶解度に関連しうる。血液中出现するまでの時間は、媒体中の溶解度の下限でより起こりやすい事象である沈殿事象が水性の皮下環境への導入時に万が一一起る場合には、部分的にジアゼパムを溶解するために要する時間によって支配されうる。この情報は、溶媒の組み合わせを通してPKプロファイルを調整するために有用でありうる。

【 0 0 7 5 】

Diastat対照と比較してXeriSol（商標）群におけるジアゼパム血漿中濃度が持続的に上昇したことに関しては、血流の差が原因でありうる。Diastatの場合のように、直腸の血液供給から代謝のために肝臓へと直接排出されることと比較すると、ジアゼパムは、皮下注射部位からおそらく全身循環に入り、より多くの時間、血液中で蓄積する。このため、この持続的濃度の現象は、制御することがより難しいと考えられる。しかしながら、Diastatとの生物学的同等性を調べる一方で、試験期間を通して全てのXeriSol（商標）群でジアゼパム血中濃度が持続的であったことは、活動性急発作の処置のみならず、続発発作またはクラスター発作の予防にとっても有益であることを証明しうる。この恩典は、その急速な吸収プロファイルおよび高い C_{max} と組み合わせると、特にXeriSol（商標）NMP製剤において実現されると考えられる。そのようなPKプロファイルはまた、XeriSol（商標）ジアゼパムがDiastatよりも少ない用量あたりの薬物物質を用いて、ジアゼパムの治療レベルを達成することができる可能性があることを示している。

【 0 0 7 6 】

実施例3

（生体適合性の非水性溶媒中でのロラゼパムの溶解度）

低分子抗不安 / 抗痙攣薬であるロラゼパム（MW = 321.16 g/mol）を、溶解しなくなるまでおよそ10 mgずつ増加させて、以下の生体適合性の非水性溶媒1 gと混合した：安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、トリアセチン、およびPEG 300。薬物50 mgを溶液に加えた後（薬物はなおも溶媒中で完全に可溶性であった）、各段階で添加する薬物の増加量をおよそ25 mgに増加して、薬物が溶液中でもはや完全に溶解しなくなるまでおよそ25 mgで維持した。これによって、表7に示されるように5種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのロラゼパムの最高溶解度を決定した。

【 0 0 7 7 】

【表 7】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	10	若干可溶
DMSO	100	容易に可溶
NMP	480	容易に可溶
トリアセチン	20	若干可溶
PEG 300	80	可溶

【 0 0 7 8 】

実施例4

（生体適合性の非水性溶媒中での硫酸アルブテロールの溶解度）

低分子免疫抑制 / 抗癌剤である硫酸アルブテロール（MW = 288.35 g/mol）を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒（安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300）と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中でもはや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表8に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法での硫酸アルブテロールの最高溶解度を決定

した。

【 0 0 7 9 】

【表 8】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	< 0.1	実質的に不溶
DMSO	5	わずかに可溶
NMP	< 0.1	実質的に不溶
70:30 DMSO:NMP	5	わずかに可溶
トリアセチン	< 0.1	実質的に不溶
PEG 300	< 0.1	実質的に不溶

10

【 0 0 8 0 】

実施例5

(生体適合性の非水性溶媒中でのアトロピンの溶解度)

低分子抗コリン作動薬であるアトロピン (MW = 289.4 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表9に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのアトロピンの最高溶解度を決定した。

20

【 0 0 8 1 】

【表 9】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	30	可溶
DMSO	500	容易に可溶
NMP	750	容易に可溶
70:30 DMSO:NMP	650	容易に可溶
トリアセチン	5	わずかに可溶
PEG 300	30	可溶

30

【 0 0 8 2 】

実施例6

(生体適合性の非水性溶媒中でのクロモリンナトリウムの溶解度)

低分子肥満細胞安定化剤であるクロモリンナトリウム (MW = 512.3 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表10に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのクロモリンナトリウムの最高溶解度を決定した。

40

50

【 0 0 8 3 】

【表 1 0】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	0.1	非常にわずかに可溶
DMSO	50	可溶
NMP	0.1	非常にわずかに可溶
70:30 DMSO:NMP	5	わずかに可溶
トリアセチン	0.1	非常にわずかに可溶
PEG 300	50	可溶

10

【 0 0 8 4 】

実施例7

(生体適合性の非水性溶媒中でのリドカインの溶解度)

低分子であるリドカイン (MW = 234.34 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表11に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのリドカインの最高溶解度を決定した。

20

【 0 0 8 5 】

【表 1 1】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	900	容易に可溶
DMSO	2000	非常に可溶
NMP	1750	非常に可溶
70:30 DMSO:NMP	1750	非常に可溶
トリアセチン	400	容易に可溶
PEG 300	200	容易に可溶

30

【 0 0 8 6 】

実施例8

(生体適合性の非水性溶媒中でのリファンピシンの溶解度)

低分子抗結核剤であるリファンピシン (MW = 822.94 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表12に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのリファンピシンの最高溶解度を決定した。

40

【 0 0 8 7 】

【表 1 2】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	50	可溶
DMSO	150	容易に可溶
NMP	400	容易に可溶
70:30 DMSO:NMP	150	容易に可溶
トリアセチン	5	わずかに可溶
PEG 300	5	わずかに可溶

10

【 0 0 8 8 】

実施例9

(生体適合性の非水性溶媒中での重酒石酸エピネフリンの溶解度)

低分子交感神経作動薬である重酒石酸エピネフリン (MW = 333.3 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表13に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法での重酒石酸エピネフリンの最高溶解度を決定した。

20

【 0 0 8 9 】

【表 1 3】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	< 0.1	実質的に不溶
DMSO	700	容易に可溶
NMP	400	容易に可溶
70:30 DMSO:NMP	500	容易に可溶
トリアセチン	< 0.1	実質的に不溶
PEG 300	0.1	非常にわずかに可溶

30

【 0 0 9 0 】

実施例10

(生体適合性の非水性溶媒中でのアセチルサリチル酸の溶解度)

低分子鎮痛剤であるアセチルサリチル酸 (MW = 180.16 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表14に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのアセチルサリチル酸の最高溶解度を決定した。

40

【 0 0 9 1 】

【表 1 4】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	30	可溶
DMSO	2000	非常に可溶
NMP	1200	非常に可溶
70:30 DMSO:NMP	1450	非常に可溶
トリアセチン	5	わずかに可溶
PEG 300	5	わずかに可溶

10

【 0 0 9 2 】

実施例11

(生体適合性の非水性溶媒中でのジプロピオン酸ベクロメタゾンの溶解度)

低分子コルチコステロイドであるジプロピオン酸ベクロメタゾン (MW = 521.04 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表15に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのジプロピオン酸ベクロメタゾンの最高溶解度を決定した。

20

【 0 0 9 3 】

【表 1 5】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	50	可溶
DMSO	1700	非常に可溶
NMP	1800	非常に可溶
70:30 DMSO:NMP	1700	非常に可溶
トリアセチン	5	わずかに可溶
PEG 300	30	可溶

30

【 0 0 9 4 】

実施例12

(生体適合性の非水性溶媒中でのコハク酸スマトリプタンの溶解度)

低分子抗偏頭痛剤であるコハク酸スマトリプタン (MW = 413.49 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表16に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのコハク酸スマトリプタンの最高溶解度を決定した。

40

【 0 0 9 5 】

50

【表 1 6】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	< 0.1	実質的に不溶
DMSO	350	容易に可溶
NMP	100	容易に可溶
70:30 DMSO:NMP	300	容易に可溶
トリアセチン	< 0.1	実質的に不溶
PEG 300	0.1	非常にわずかに可溶

10

【 0 0 9 6 】

実施例13

(生体適合性の非水性溶媒中での塩酸ジフェンヒドラミンの溶解度)

低分子抗ヒスタミン剤である塩酸ジフェンヒドラミン (MW = 291.82 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表17に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法での塩酸ジフェンヒドラミンの最高溶解度を決定した。

20

【 0 0 9 7 】

【表 1 7】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	0.1	非常にわずかに可溶
DMSO	300	容易に可溶
NMP	100	容易に可溶
70:30 DMSO:NMP	150	容易に可溶
トリアセチン	0.1	非常にわずかに可溶
PEG 300	50	可溶

30

【 0 0 9 8 】

実施例14

(生体適合性の非水性溶媒中でのフルコナゾールの溶解度)

低分子抗真菌剤であるフルコナゾール (MW = 306.27 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表18に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのフルコナゾールの最高溶解度を決定した。

40

【 0 0 9 9 】

【表 18】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	5	わずかに可溶
DMSO	900	容易に可溶
NMP	800	容易に可溶
70:30 DMSO:NMP	850	容易に可溶
トリアセチン	5	わずかに可溶
PEG 300	50	可溶

10

【0100】

実施例15

(生体適合性の非水性溶媒中でのトブラマイシンの溶解度)

低分子アミノグリコシド系抗生物質であるトブラマイシン (MW = 467.51 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表19に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのトブラマイシンの最高溶解度を決定した。

20

【0101】

【表 19】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	< 0.1	実質的に不溶
DMSO	< 0.1	実質的に不溶
NMP	< 0.1	実質的に不溶
70:30 DMSO:NMP	< 0.1	実質的に不溶
トリアセチン	0.1	非常にわずかに可溶
PEG 300	0.1	非常にわずかに可溶

30

【0102】

実施例16

(生体適合性の非水性溶媒中でのシクロホスファミド水和物の溶解度)

低分子免疫抑制 / 抗癌剤であるシクロホスファミド水和物 (MW = 279.10 g/mol) を、増加濃度の混合物を調製するために十分な量の以下の生体適合性の非水性溶媒 (安息香酸ベンジル、DMSO、NMP、70 : 30 (v/v) DMSO : NMP、トリアセチン、およびPEG300) と混合した。具体的には、調べた濃度は、0.1 mg/mL、1.0 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、100 mg/mL、および低分子薬が溶媒中ではや完全に溶解しなくなるまで50 mg/mLずつの増加であった。したがって、これによって、表20に示されるように6種類の生体適合性の非水性溶媒の各々に関して、この溶解方法でのシクロホスファミド水和物の最高溶解度を決定した。

40

【0103】

50

【表 20】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解度
安息香酸ベンジル	100	容易に可溶
DMSO	2800	非常に可溶
NMP	2100	非常に可溶
70:30 DMSO:NMP	2700	非常に可溶
トリアセチン	150	容易に可溶
PEG 300	100	容易に可溶

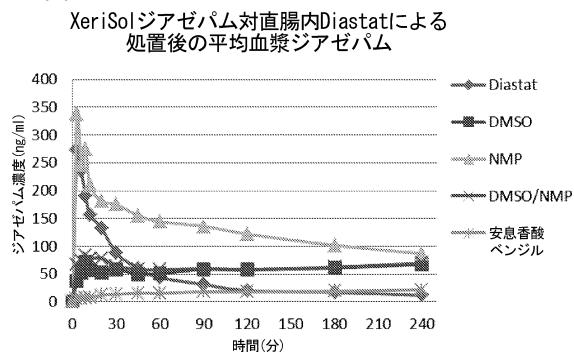
10

【0104】

本明細書において開示および特許請求される成分、組成物、または方法は全て、本開示に照らして過度な実験を行うことなく作製および実行することができる。本発明の成分、組成物、または方法は、特定の態様に関して記述されているが、本明細書において記述される活性成分、組成物、または方法、および本明細書において記述される方法の段階または段階の順序に変更を適用してもよく、それでも本発明の概念、主旨、および範囲に含まれることは当業者に明らかであろう。

20

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/22 (2006.01)		A 6 1 P 25/22
A 6 1 M 5/178 (2006.01)		A 6 1 M 5/178
C 0 7 D 243/24 (2006.01)		C 0 7 D 243/24

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 プレストレルスキ スティーブン ジェイ .
アメリカ合衆国 テキサス州 オースティン レッド リバー ストリート 3 2 0 8 スイート
3 0 0 ゼリス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 スコット ナンシー
アメリカ合衆国 テキサス州 オースティン レッド リバー ストリート 3 2 0 8 スイート
3 0 0 ゼリス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

審査官 今村 明子

(56)参考文献 特表2010-537963(JP,A)
特表2006-506363(JP,A)
特表2008-543857(JP,A)
特表2011-520875(JP,A)
特表2006-511582(JP,A)
欧州特許出願公開第1502589(EP,A1)
国際公開第2003/051398(WO,A1)
特表2011-507843(JP,A)
特表平05-507085(JP,A)
特表2008-530134(JP,A)
加藤勝治 編, 医学英和大辞典B6判, 南山堂, 2002年, 第11版第3刷, p.1082
南山堂 医学大辞典(豪華版), 株式会社南山堂, 1998年, 第18版1刷, p.1366
大洋薬品工業株式会社, マイナートランキライザー ジアゼバム注射液10mg「タイヨー」添
付文書, 2009年, 第9版, p.1-2
エーザイ株式会社, 麻酔導入剤 サイレース静注2mg添付文書, 2009年, 第7版, p.1-3
第一三共株式会社, 重金属解毒剤 日本薬局方 ジメルカプロール注射液 パル筋注100mg「第
一三共」, 2009年, 第6版, p.1-2
富士製薬工業株式会社, 持続性黄体ホルモン製剤 プロゲストン デポー筋注125mg, 2009
年, 第4版, p.1-2

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

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

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

A 6 1 M 5 / 1 7 8

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S
(S T N)